

24 MAR 2005

PCT/JP03/12254

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

25.09.03

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application: 2002年 9月25日

出 願 番 号
Application Number: 特願2002-279385
[ST. 10/C]: [JP2002-279385]

REC'D 13 NOV 2003

WIPO

PCT

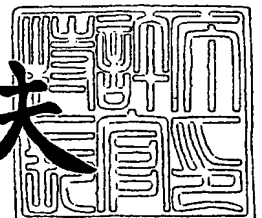
出 願 人
Applicant(s): 宇部興産株式会社

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2003年10月30日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今井康夫



【書類名】 特許願

【整理番号】 P20920IH

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 C07D231/12

【発明者】

【住所又は居所】 山口県宇部市大字小串 1 9 7 8 番地の 5
宇部興産株式会社宇部研究所内

【氏名】 萩原 昌彦

【発明者】

【住所又は居所】 山口県宇部市大字小串 1 9 7 8 番地の 5
宇部興産株式会社宇部研究所内

【氏名】 柴川 信彦

【発明者】

【住所又は居所】 山口県宇部市大字小串 1 9 7 8 番地の 5
宇部興産株式会社宇部研究所内

【氏名】 西原 政道

【発明者】

【住所又は居所】 山口県宇部市大字小串 1 9 7 8 番地の 5
宇部興産株式会社宇部研究所内

【氏名】 白井 利幸

【発明者】

【住所又は居所】 山口県宇部市大字小串 1 9 7 8 番地の 5
宇部興産株式会社宇部研究所内

【氏名】 清水 基久

【発明者】

【住所又は居所】 山口県宇部市大字小串 1 9 7 8 番地の 5
宇部興産株式会社宇部研究所内

【氏名】 長谷川 道

【発明者】

【住所又は居所】 山口県宇部市大字小串 1 9 7 8 番地の 5
宇部興産株式会社宇部研究所内

【氏名】 徳永 裕仁

【特許出願人】

【識別番号】 000000206

【住所又は居所】 山口県宇部市大字小串 1 9 7 8 番地の 5

【氏名又は名称】 宇部興産株式会社

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 012254

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【ブルーフの要否】 要

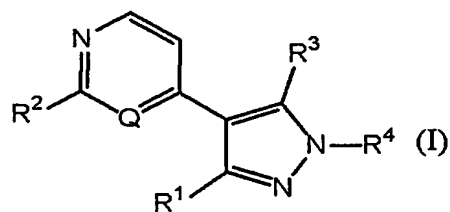
【書類名】 明細書

【発明の名称】 ピラゾール誘導体

【特許請求の範囲】

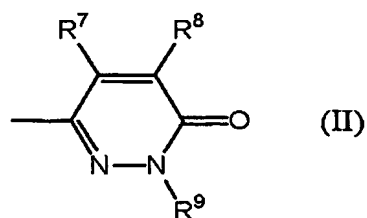
【請求項 1】 一般式 (I)

【化 1】



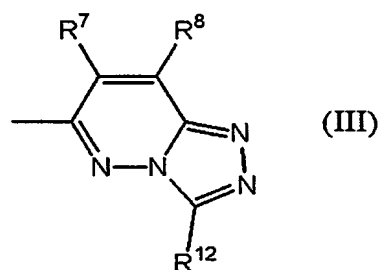
〔式中、R¹は、ハロゲン原子、C₁－C₆アルキル基、ハロゲノC₁－C₆アルキル基、C₁－C₆アルコキシ基、ハロゲノC₁－C₆アルコキシ基及びC₁－C₆アルキルチオ基より成る群から選択される基で置換されていてもよいフェニル基を示し、R²は、水素原子、ハロゲン原子、C₁－C₆アルキル基、C₁－C₆アルコキシ基、C₁－C₆アルキルチオ基、C₁－C₆アルキルスルフィニル基、C₁－C₆アルキルスルホニル基、又は、基－NR⁵R⁶(式中、R⁵及びR⁶は、同一又は相異なって、水素原子、C₁－C₆アルキル基、ハロゲノC₁－C₆アルキル基、C₃－C₇シクロアルキル基、C₁－C₆アルキル－カルボニル基、ホルミル基、C₁－C₆アルコキシ－カルボニル基、C₁－C₆アルキルスルホニル基、又は、ハロゲン原子、C₁－C₆アルキル基、ハロゲノC₁－C₆アルキル基、C₁－C₆アルコキシ基及びハロゲノC₁－C₆アルコキシ基より成る群から選択される基で置換されていてもよいC₇－C₁₂アラルキル基、又は、ベンゾイル基を示す。)を示し、Qは、CH、又は、窒素原子を示し、R³は、水素原子、C₁－C₆アルキル基、又は、アミノ基を示し、R⁴は、一般式 (II)、

【化2】



、又は、一般式 (III)、

【化3】



[式中、 R^7 は、水素原子、又は、 C_1-C_6 アルキル基を示し、 R^8 は、水素原子、 C_1-C_6 アルキル基、基- $NR^{10}R^{11}$ (式中、 R^{10} 及び R^{11} は、同一又は相異なって、水素原子、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 アルキル-カルボニル基、ホルミル基、 C_1-C_6 アルコキシ-カルボニル基、若しくは C_1-C_6 アルキルスルホニル基を示す。)を示し、 R^9 は、水素原子、又は、 C_1-C_6 アルキル基を示し、 R^{12} は、水素原子、 C_1-C_6 アルキル基、ハロゲン C_1-C_6 アルキル基、基- $NR^{10}R^{11}$ (式中、 R^{10} 及び R^{11} は、同一又は相異なって、水素原子、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 アルキル-カルボニル基、ホルミル基、 C_1-C_6 アルコキシ-カルボニル基、若しくは C_1-C_6 アルキルスルホニル基を示す。)を示す。]で表されるピラゾール誘導体又はその薬理上許容される塩。

【発明の詳細な説明】**【0001】****【発明の属する技術分野】**

本発明は、P38MAPキナーゼ阻害作用及びそれに基づく優れたサイトカイン産生抑制活性を有する新規なピラゾール誘導体に関する。更に詳細には、腫瘍壊死因子（TNF- α ）及びインターロイキン（IL-1, IL-6, IL-8等）などの炎症性サイトカインの産生抑制作用を有する、解熱・鎮痛・抗炎症剤並びに慢性関節リウマチなどの自己免疫性疾患、骨粗鬆症などの骨疾患、その他前記サイトカインが関与する疾患に対する治療剤として有用な新規ピラゾール誘導体に関する。

【0002】**【従来の技術】**

従来の非ステロイド型抗炎症薬（NSAID）は、その作用機序から胃潰瘍などの消化管障害を惹起し、長期の連続使用において問題点を有している。また、原因療法的な目的で慢性関節リウマチにおいて使用される疾患修飾型抗リウマチ薬（DMARD）は、未だ安定して明確な薬効を発揮するに至っていない。一方、炎症発生後の様々なイベントを誘起するとされる炎症性サイトカインの一種であるTNF- α の抗体療法は慢性関節リウマチにおいて著効を示しており、サイトカインの産生抑制が抗リウマチ薬等のメカニズムとして好ましい事を例示している。さらに、IL-1, IL-6, IL-8等のサイトカインについても炎症メディエーターとしての多彩な作用が解明されてきている。MAPキナーゼのホモログとしてクローニングされたP38MAPキナーゼは、これらの炎症性サイトカインの産生の制御と受容体にカップルしたシグナル伝達系に関与しており、P38MAPキナーゼ阻害による炎症性サイトカイン抑制剤は、従来とは異なった作用機序による新世代の解熱・鎮痛・抗炎症剤並びに慢性関節リウマチなどの自己免疫疾患、骨粗鬆症などの骨疾患、その他これらのサイトカインが関与する疾患に対する治療剤として現在期待されている。

これら炎症性サイトカインの産生を抑制する作用を有する従来のピラゾール化合物があるが（例えば、特許文献1参照）、薬効、体内動態及び安全性において、

更に優れた化合物の開発が望まれている。

【0003】

【特許文献1】

WO98/52940A 公報明細書 (第705項-821頁)

【0004】

【発明が解決しようとする課題】

上記の P38MAP キナーゼ阻害による炎症性サイトカインの産生を抑制する作用を有する低分子化合物の探索において、より強い薬効と優れた体内動態及び高い安全性を示す一連のピラゾール誘導体又はその薬理上許容される塩を提供することを目的とする。

【0005】

【課題を解決するための手段】

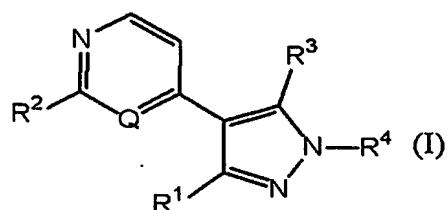
本発明者らはピラゾール誘導体について鋭意研究を重ねた結果、ピラゾール環の3位がフェニル基で置換され、且つ、4位がピリジル又はピリミジル基で置換されている一連のピラゾール化合物において、該ピラゾール環の1位に特定の置換基、すなわち、1,6-ジヒドロ-6-オキソピリダジン-3-イル基又は[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-6-イル基を持つ一連のピラゾール誘導体が P38MAP キナーゼ阻害による優れた炎症性サイトカインの産生抑制作用と高い安全性を有することを見出し、本発明をなすに至った。

【0006】

すなわち、本発明の発明は
一般式 (I)

【0007】

【化4】

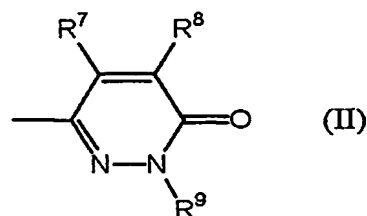


【0008】

[式中、 R^1 は、ハロゲン原子、 C_1-C_6 アルキル基、ハロゲノ C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、ハロゲノ C_1-C_6 アルコキシ基及び C_1-C_6 アルキルチオ基より成る群から選択される基で置換されていてもよいフェニル基を示し、 R^2 は、水素原子、ハロゲン原子、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、 C_1-C_6 アルキルチオ基、 C_1-C_6 アルキルスルフィニル基、 C_1-C_6 アルキルスルホニル基、又は、基- NR^5R^6 (式中、 R^5 及び R^6 は、同一又は相異なって、水素原子、 C_1-C_6 アルキル基、ハロゲノ C_1-C_6 アルキル基、 C_3-C_7 シクロアルキル基、 C_1-C_6 アルキル-カルボニル基、ホルミル基、 C_1-C_6 アルコキシ-カルボニル基、 C_1-C_6 アルキルスルホニル基、又は、ハロゲン原子、 C_1-C_6 アルキル基、ハロゲノ C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基及びハロゲノ C_1-C_6 アルコキシ基より成る群から選択される基で置換されていてもよい C_7-C_{12} アラルキル基、又は、ベンゾイル基を示す。)を示し、 Q は、 CH 、又は、窒素原子を示し、 R^3 は、水素原子、 C_1-C_6 アルキル基、又は、アミノ基を示し、 R^4 は、一般式(II)、

【0009】

【化5】

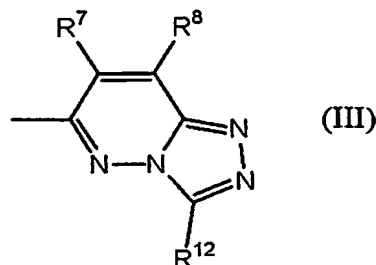


【0010】

又は、一般式(III)

【0011】

【化6】



【0012】

〔式中、 R^7 は、水素原子、又は、 C_1-C_6 アルキル基を示し、 R^8 は、水素原子、 C_1-C_6 アルキル基、基- $NR^{10}R^{11}$ (式中、 R^{10} 及び R^{11} は、同一又は相異なって、水素原子、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 アルキル-カルボニル基、ホルミル基、 C_1-C_6 アルコキシ-カルボニル基、若しくは C_1-C_6 アルキルスルホニル基を示す。)を示し、 R^9 は、水素原子、又は、 C_1-C_6 アルキル基を示し、 R^{12} は、水素原子、 C_1-C_6 アルキル基、ハロゲノ C_1-C_6 アルキル基、基- $NR^{10}R^{11}$ (式中、 R^{10} 及び R^{11} は、同一又は相異なって、水素原子、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 アルキル-カルボニル基、ホルミル基、 C_1-C_6 アルコキシ-カルボニル基、若しくは C_1-C_6 アルキルスルホニル基を示す。)を示す。〕で表されるピラゾール誘導体又はその薬理上許容される塩に関する。

【0013】

R^1 の示すフェニル基の置換基としての「ハロゲン原子」、ハロゲノ C_1-C_6 アルキル基の「ハロゲノ部分」、ハロゲノ C_1-C_6 アルコキシ基の「ハロゲノ部分」； R^5 、 R^6 における C_7-C_{12} アラルキル基及びベンゾイル基の置換基としての「ハロゲン原子」、ハロゲノ C_1-C_6 アルキル基の「ハロゲノ部分」、ハロゲノ C_1-C_6 アルコキシ基の「ハロゲノ部分」； R^{12} が示すハロゲノ C_1-C_6 アルキル基の「ハロゲノ部分」は、いずれも同一の意義を有する

「ハロゲン原子」を意味し、そのようなハロゲン原子としては、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を挙げることができ、好ましくは、フッ素原子、塩素原子又は臭素原子であり、更に好ましくは、フッ素原子又は塩素原子である。

【0014】

R¹の示すフェニル基の置換基としての「C₁－C₆アルキル基」、ハロゲノC₁－C₆アルキル基の「C₁－C₆アルキル基部分」、C₁－C₆アルキルチオ基の「C₁－C₆アルキル部分」；R²の示す「C₁－C₆アルキル基」、C₁－C₆アルキルチオ基の「C₁－C₆アルキル基部分」、C₁－C₆アルキルスルフェニル基の「C₁－C₆アルキル基部分」、C₁－C₆アルキルスルホニル基の「C₁－C₆アルキル基部分」；R²において、R⁵、R⁶の示す「C₁－C₆アルキル基」、ハロゲノC₁－C₆アルキル基の「C₁－C₆アルキル基部分」、C₁－C₆アルキル－カルボニル基の「C₁－C₆アルキル基部分」、C₁－C₆アルキルスルホニル基の「C₁－C₆アルキル基部分」、C₇－C₁₂アラルキル基及びベンゾイル基の置換基としての「C₁－C₆アルキル基」、ハロゲノC₁－C₆アルキル基の「C₁－C₆アルキル基部分」；R³の示す、「C₁－C₆アルキル基」；R⁷の示す「C₁－C₆アルキル基」；R⁸の示す「C₁－C₆アルキル基」；R⁸及びR¹²において、R¹⁰、R¹¹の示す「C₁－C₆アルキル基」、C₁－C₆アルキル－カルボニル基の「C₁－C₆アルキル基部分」、C₁－C₆アルキルスルホニル基の「C₁－C₆アルキル基部分」；R⁹が示す、「C₁－C₆アルキル基」；R¹²が示す、「C₁－C₆アルキル基」、ハロゲノC₁－C₆アルキル基の「C₁－C₆アルキル基部分は、いずれも同一の意義を有するC₁－C₆アルキル基を意味し、そのようなC₁－C₆アルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、s－ブチル基、t－ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、t－ペンチル基、1－メチルブチル基、ヘキシル基、1－メチルペンチル基、2－メチルペンチル基、3－メチルペンチル基、1－エチルブチル基又は2－エチルブチル基のような直鎖状若しくは分枝状のC₁－C₆アルキル基を挙げることができ、好ましくは、C₁－C₄アルキル基

であり、更に好ましくは、メチル基、エチル基又はイソプロピル基であり、特に好ましくは、メチル基である。

【0015】

R¹の示すフェニル基の置換基としての「ハロゲンC₁－C₆アルキル基」；R²において、R⁵、R⁶の示す、「ハロゲンC₁－C₆アルキル基」、C₇－C₁₂アルキル基及びベンゾイル基の置換基としての「ハロゲンC₁－C₆アルキル基」；R¹²の示す「ハロゲンC₁－C₆アルキル基」は、いずれも同一の意義を有する「ハロゲンC₁－C₆アルキル基」を意味し、そのような「ハロゲンC₁－C₆アルキル基」としては、例えば、フルオロメチル基、クロロメチル基、ブロモメチル基、ヨードメチル基、ジフルオロメチル基、ジクロロメチル基、ジブロモメチル基、ジヨードメチル基、トリフルオロメチル基、トリクロロメチル基、1－フルオロエチル基、2－フルオロエチル基、2－クロロエチル基、2－ブロモエチル基、2，2－ジフルオロエチル基、2，2，2－トリフルオロエチル基、ペンタフルオロエチル基、2，2－ジクロロエチル基、2，2，2－トリクロロエチル基、1－フルオロプロピル基、2－フルオロプロピル基、3－フルオロプロピル基、3，3，3－トリフルオロプロピル基、パーフルオロプロピル基、1－フルオロメチルエチル基、1－ジフルオロメチルエチル基、1－トリフルオロメチルエチル基、1－フルオロ－1－メチルエチル基、4－フルオロブチル基、パーフルオロブチル基、5－フルオロペンチル基、パーフルオロペンチル基、6－フルオロヘキシル基又はパーフルオロヘキシル基のような前記のハロゲン原子が1又は2以上置換した前記の「C₁－C₆アルキル基」を挙げることができ、好ましくは、フルオロC₁－C₄アルキル基であり、更に好ましくは、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、2－フルオロエチル基又は2，2，2－トリフルオロエチル基であり、特に好ましくは、トリフルオロメチル基又は2，2，2－トリフルオロエチル基である。

【0016】

R¹の示すフェニル基の置換基としての「C₁－C₆アルコキシ基」、ハロゲンC₁－C₆アルコキシ基の「C₁－C₆アルコキシ基部分」；R²の示す、「C₁－C₆アルコキシ基」；R²において、R⁵、R⁶の示す、C₁－C₆アル

コキシールカルボニル基の「C₁—C₆アルコキシ部分」、C₇—C₁₂アラルキル基及びベンゾイル基の置換基としての「C₁—C₆アルコキシ基」、ハロゲノC₁—C₆アルコキシ基の「C₁—C₆アルコキシ基部分」；R⁸及びR¹²において、R¹⁰、R¹¹の示す、C₁—C₆アルコキシールカルボニル基の「C₁—C₆アルコキシ部分」は、いずれも同一の意義を有する「C₁—C₆アルコキシ基」を意味し、そのような「C₁—C₆アルコキシ基」としては、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、s-ブトキシ基、t-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、t-ペンチルオキシ基、1-メチルブトキシ基、ヘキシルオキシ基、1-メチルペンチルオキシ基、2-メチルペンチルオキシ基、3-メチルペンチルオキシ基、1-エチルブトキシ基又は2-エチルブトキシ基のような直鎖状若しくは分枝状のC₁—C₆アルコキシ基を挙げることができ、好ましくは、C₁—C₄アルコキシ基であり、更に好ましくは、メトキシ基、エトキシ基又はイソプロポキシ基であり、特に好ましくは、メトキシ基である。

【0017】

R¹の示すフェニル基に置換基としての「ハロゲノC₁—C₆アルコキシ基」；R²において、R⁵、R⁶の示すC₇—C₁₂アラルキル基及びベンゾイル基の置換基としての「ハロゲノC₁—C₆アルコキシ基」は、いずれも同一の意義を有する「ハロゲノC₁—C₆アルコキシ基」を意味し、そのような「ハロゲノC₁—C₆アルコキシ基」は、例えば、フルオロメトキシ基、クロロメトキシ基、プロモメトキシ基、ヨードメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、ジクロロメトキシ基、ジプロモメトキシ基、ジヨードメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、トリクロロメトキシ基、1-フルオロエトキシ基、2-フルオロエトキシ基、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ基、パーフルオロエトキシ基、2-クロロエトキシ基、3-フルオロプロポキシ基、3, 3, 3-トリフルオロプロポキシ基、パーフルオロプロポキシ基、4-フルオロブトキシ基、パーフルオロブトキシ基、5-フルオロペンチルオキシ基又は6-フルオロヘキシルオキシ基のような前記のハロゲン原子が1又は2以上置換した前記の「C₁—C₆アルコキシ基」を

挙げることができ、好ましくはフルオロC₁－C₄アルコキシ基であり、更に好ましくは、フルオロメトキシ基、ジフルオロメトキシ基又はトリフルオロメトキシ基であり、特に好ましくは、ジフルオロメトキシ基である。

【0018】

R¹の示すフェニル基の置換基としての「C₁－C₆アルキルチオ基」；R²の示す「C₁－C₆アルキルチオ基」は、いずれも同一の意義を有する「C₁－C₆アルキルチオ基」を示し、そのような「C₁－C₆アルキルチオ基」としては、例えば、メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、ブチルチオ基、イソブチルチオ基、s－ブチルチオ基、t－ブチルチオ基、ペンチルチオ基、イソペンチルチオ基、ネオペンチルチオ基、t－ペンチルチオ基、1－メチルブチルチオ基、ヘキシルチオ基、1－メチルペンチルチオ基、2－メチルペンチルチオ基、3－メチルペンチルチオ基、1－エチルブチルチオ基又は2－エチルブチルチオ基のような直鎖状若しくは分枝状のC₁－C₆アルキルチオ基を挙げることができ、好ましくは、C₁－C₄アルキルチオ基であり、更に好ましくは、メチルチオ基、エチルチオ基又はイソプロピルチオ基であり、特に好ましくは、メチルチオ基である。

【0019】

R¹の示すフェニル基の置換基としては、好ましくは、ハロゲン原子、C₁－C₄アルキル基、フルオロC₁－C₄アルキル基、C₁－C₄アルコキシ基、フルオロC₁－C₄アルコキシ基又はメチルチオ基であり、更に好ましくは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、メチル基、エチル基、イソプロピル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、2－フルオロエチル基、2，2，2－トリフルオロエチル基、メトキシ基、エトキシ基、イソプロポキシ基、フルオロメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基又はメチルチオ基であり、更に好ましくは、フッ素原子、塩素原子、メチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、メトキシ基、フルオロメトキシ基、ジフルオロメトキシ基又はトリフルオロメトキシ基であり、特に好ましくは、フッ素原子、塩素原子、トリフルオロメチル基又はジフルオロメトキシ基である。

【0020】

一般式 (I) 中、 R^1 の示すフェニル基上の置換基の数は、例えば、1 乃至 5 であり、好ましくは、1 乃至 3 であり、特に好ましくは、1 乃至 2 である。

【0021】

R^1 は、具体的に、好ましくは、フェニル基、2-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、3, 4-ジフルオロフェニル基、2, 4-ジフルオロフェニル基、3, 5-ジフルオロフェニル基、2, 5-ジフルオロフェニル基、2, 3, 4-トリフルオロフェニル基、3, 4, 5-トリフルオロフェニル基、2, 3, 5-トリフルオロフェニル基、2, 4, 5-トリフルオロフェニル基、2-クロロフェニル基、3-クロロフェニル基、4-クロロフェニル基、3, 4-ジクロロフェニル基、2, 4-ジクロロフェニル基、3, 5-ジクロロフェニル基、2, 5-ジクロロフェニル基、2, 3, 4-トリクロロフェニル基、3, 4, 5-トリクロロフェニル基、2, 3, 5-トリクロロフェニル基、2, 4, 5-トリクロロフェニル基、2-ブロモフェニル基、3-ブロモフェニル基、4-ブロモフェニル基、3, 4-ジブロモフェニル基、2, 4-ジブロモフェニル基、3, 5-ジブロモフェニル基、2-クロロ-3-フルオロフェニル基、3-クロロ-2-フルオロフェニル基、2-クロロ-4-フルオロフェニル基、4-クロロ-2-フルオロフェニル基、3-クロロ-4-フルオロフェニル基、4-クロロ-3-フルオロフェニル基、3-クロロ-5-フルオロフェニル基、5-クロロ-3-フルオロフェニル基、4-ブロモ-3-フルオロフェニル基、3-ブロモ-4-フルオロフェニル基、3-フルオロ-4-ヨードフェニル基、3-ブロモ-4-クロロフェニル基、4-ブロモ-3-クロロフェニル基、2-フルオロメチルフェニル基、3-フルオロメチルフェニル基、4-フルオロメチルフェニル基、2-ジフルオロメチルフェニル基、3-ジフルオロメチルフェニル基、4-ジフルオロメチルフェニル基、2-トリフルオロメチルフェニル基、3-トリフルオロメチルフェニル基、4-トリフルオロメチルフェニル基、4-フルオロ-3-トリフルオロメチルフェニル基、3-フルオロ-4-トリフルオロメチルフェニル基、5-フルオロ-3-トリフルオロメチルフェニル基、2-フルオロ-3-トリフルオロメチルフェニル基、4, 5-ジフルオロ-3-トリフルオロメチルフェニル基、3, 5-ジフルオロ-4-トリフ

ルオロメチルフェニル基、4-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニル基、4-フルオロ-3-ジフルオロメチルフェニル基、2-メチルフェニル基、3-メチルフェニル基、4-メチルフェニル基、2-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基、2-ジフルオロメトキシフェニル基、3-ジフルオロメトキシフェニル基、4-ジフルオロメトキシフェニル基、2-メチルチオフェニル基、3-メチルチオフェニル基、4-メチルチオフェニル基、4-フルオロ-3-メチルフェニル基、3-フルオロ-4-メチルフェニル基、4-フルオロ-3-メトキシフェニル基、3-フルオロ-4-メトキシフェニル基であり、

【0022】

更に好ましくは、フェニル基、3-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、3-クロロフェニル基、4-クロロフェニル基、3, 4-ジフルオロフェニル基、3-クロロ-4-フルオロフェニル基、4-クロロ-3-フルオロフェニル基、3, 4-ジクロロフェニル基、3-トリフルオロメチルフェニル基又は4-フルオロ-3-トリフルオロメチルフェニル基であり、特に好ましくは、3-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、3-クロロフェニル基、4-クロロフェニル基、3, 4-ジフルオロフェニル基、3, 4-ジクロロフェニル基又は3-トリフルオロメチルフェニル基である。

【0023】

R²の示す「C₁-C₆アルキルスルフィニル基」としては、例えば、メチルスルフィニル基、エチルスルフィニル基、プロピルスルフィニル基、イソプロピルスルフィニル基、ブチルスルフィニル基、イソブチルスルフィニル基、s-ブチルスルフィニル基、t-ブチルスルフィニル基、ペンチルスルフィニル基、イソペンチルスルフィニル基、ネオペンチルスルフィニル基、t-ペンチルスルフィニル基、1-メチルブチルスルフィニル基、ヘキシルスルフィニル基、1-メチルペンチルスルフィニル基、2-メチルペンチルスルフィニル基、3-メチルペンチルスルフィニル基、1-エチルブチルスルフィニル基又は2-エチルブチルスルフィニル基のような直鎖状若しくは分枝状のC₁-C₆アルキルスルフィニル基を挙げることができ、好ましくは、C₁-C₄アルキルスルフィニル基で

あり、更に好ましくは、メチルスルフィニル基、エチルスルフィニル基又はイソプロピルスルフィニル基であり、特に好ましくは、メチルスルフィニル基である。

【0024】

R²の示す「C₁—C₆アルキルスルホニル基」；R²において、R⁵、R⁶の示す、「C₁—C₆アルキルスルホニル基」；R⁸及びR¹²において、R¹⁰、R¹¹の示す、「C₁—C₆アルキルスルホニル基」は、いずれも同一の意義を有する「C₁—C₆アルキルスルホニル基」を示し、そのような「C₁—C₆アルキルスルホニル基」としては、例えば、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基、プロピルスルホニル基、イソプロピルスルホニル基、ブチルスルホニル基、イソブチルスルホニル基、s-ブチルスルホニル基、t-ブチルスルホニル基、ペンチルスルホニル基、イソペンチルスルホニル基、ネオペンチルスルホニル基、t-ペンチルスルホニル基、1-メチルブチルスルホニル基、ヘキシルスルホニル基、1-メチルペンチルスルホニル基、2-メチルペンチルスルホニル基、3-メチルペンチルスルホニル基、1-エチルブチルスルホニル基又は2-エチルブチルスルホニル基のような直鎖状若しくは分枝状のC₁—C₆アルキルスルホニル基を挙げることができ、好ましくは、C₁—C₄アルキルスルホニル基であり、更に好ましくは、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基又はイソプロピルスルホニル基であり、特に好ましくは、メチルスルホニル基である。

【0025】

R²の示す「基—NR⁵R⁶」において、R⁵及びR⁶が示す「C₃—C₇シクロアルキル基」としては、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基又はシクロヘプチル基を挙げることができ、好ましくは、シクロプロピル基、シクロペンチル基又はシクロヘキシル基であり、更に好ましくは、シクロプロピル基又はシクロヘキシル基であり、特に好ましくは、シクロプロピル基である。

【0026】

R²において、R⁵、R⁶の示す「C₁—C₆アルキル—カルボニル基」；R⁸及びR¹²において、R¹⁰、R¹¹の示す、「C₁—C₆アルキル—カルボ

ニル基」は、いずれも同一の意義を有する「C₁－C₆アルキル－カルボニル基」を示し、そのような「C₁－C₆アルキル－カルボニル基」としては、例えば、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基、ヘキサノイル基又はヘプタノイル基のような直鎖状若しくは分枝状のC₁－C₆アルキル－カルボニル基等を挙げることができ、好ましくは、C₁－C₄アルキル－カルボニル基であり、更に好ましくは、アセチル基又はプロピオニル基であり、特に好ましくは、アセチル基である。

【0027】

R²において、R⁵、R⁶の示す、「C₁－C₆アルコキシ－カルボニル基」；R⁸及びR¹²において、R¹⁰、R¹¹の示す、「C₁－C₆アルコキシ－カルボニル基」は、いずれも同一の意義を有する「C₁－C₆アルコキシ－カルボニル基」を示し、そのような「C₁－C₆アルコキシ－カルボニル基」としては、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、s－ブトキシカルボニル基、t－ブトキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基、イソペンチルオキシカルボニル基、ネオペンチルオキシカルボニル基、t－ペンチルオキシカルボニル基、1－メチルブトキシカルボニル基又はヘキシルオキシカルボニル基のようなアルコキシ部分が前記の「C₁－C₆アルコキシ基」であるC₁－C₆アルコキシ－カルボニル基を挙げることができ、好ましくは、C₁－C₄アルコキシ－カルボニル基であり、更に好ましくは、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基又はt－ブトキシカルボニル基であり、特に好ましくは、メトキシカルボニル基である。

【0028】

R²の示す「基－NR⁵R⁶」において、R⁵及びR⁶が示す「ハロゲン原子、C₁－C₆アルキル基、ハロゲノC₁－C₆アルキル基、C₁－C₆アルコキシ基及びハロゲノC₁－C₆アルコキシ基より成る群から選択される基で置換されていてもよいC₇－C₁₂アラルキル基」の「C₇－C₁₂アラルキル基」としては、例えば、ベンジル基、1－フェネチル基、2－フェネチル基、1－フェニルプロピル基、2－フェニルプロピル基、3－フェニルプロピル基、1－メチ

ル-2-フェニルエチル基、1-メチル-1-フェニルエチル基、1-フェニル
ブチル基、2-フェニルブチル基、3-フェニルブチル基、4-フェニルブチル
基、1, 1-ジメチル-2-フェニルエチル基、1-メチル-2-フェニル基、
1-フェニルペンチル基、2-フェニルペンチル基、3-フェニルペンチル基、
4-フェニルペンチル基、5-フェニルペンチル基、1-フェニルヘキシル基、
2-フェニルヘキシル基、3-フェニルヘキシル基、4-フェニルヘキシル基、
5-フェニルヘキシル基、6-フェニルヘキシル基、1-ナフチルメチル基、2-
ナフチルメチル基、1-ナフチルエチル基又は2-ナフチルエチル基のような
アリール基部分がフェニル基又はナフチル基であり、アルキレン部分が直鎖状若
しくは分枝状のC₇-C₁₂アラルキル基を挙げることができ、好ましくは、ベ
ンジル基、1-フェネチル基、2-フェネチル基又は1-メチル-2-フェニル
エチル基であり、更に好ましくは、ベンジル基、1-フェネチル基又は2-フェ
ネチル基であり、特に好ましくは、ベンジル基又は1-フェネチル基である。

【0029】

R²の示す「基-NR⁵R⁶」において、R⁵及びR⁶が示すC₇-C₁₂ア
ラルキル基及びベンゾイル基のアリール基上の置換基としてのハロゲン原子、C
₁-C₆アルキル基、ハロゲノC₁-C₆アルキル基、C₁-C₆アルコキシ基
及びハロゲノC₁-C₆アルコキシ基は、好ましくは、ハロゲン原子、C₁-C
₄アルキル基、フルオロC₁-C₄アルキル基、C₁-C₄アルコキシ基又はフ
ルオロC₁-C₄アルコキシ基であり、更に好ましくは、フッ素原子、塩素原子
、メチル基、エチル基、トリフルオロメチル基、メトキシ基、エトキシ基又はジ
フルオロメトキシ基であり、更に好ましくは、フッ素原子、メチル基、トリ
フルオロメチル基、メトキシ基又はジフルオロメトキシ基であり、特に好まし
くは、フッ素原子である。

【0030】

R²の示す「基-NR⁵R⁶」としては、好ましくは、アミノ基、C₁-C₄
アルキルアミノ基、フルオロC₁-C₄アルキルアミノ基、シクロプロピルアミ
ノ基、シクロヘキシルアミノ基、C₁-C₄アルキル-カルボニルアミノ基、ホル
ミルアミノ基、C₁-C₄アルコキシ-カルボニルアミノ基、C₁-C₄アル

キルスルホニルアミノ基、又は、フェニル基部分がハロゲン原子、 C_1-C_4 アルキル基、フルオロ C_1-C_4 アルキル基、 C_1-C_4 アルコキシ基及びフルオロ C_1-C_4 アルコキシ基より成る群から選ばれる基で置換されていてもよいベンジルアミノ基、1-フェネチルアミノ基若しくはベンゾイルアミノ基であり、

【0031】

更に好ましくは、アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、エチルアミノ基、ジエチルアミノ基、イソプロピルアミノ基、トリフルオロメチルアミノ基、2, 2, 2-トリフルオロエチルアミノ基、シクロプロピルアミノ基、ホルミルアミノ基、アセチルアミノ基、メトキシカルボニルアミノ基、エトキシカルボニルアミノ基、*t*-ブトキシカルボニルアミノ基、メチルスルホニルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基、又は、フェニル基部分がフッ素原子、メチル基、メトキシ基、トリフルオロメチル基又はジフルオロメトキシ基で置換されていてもよいベンジルアミノ基、1-フェネチルアミノ基若しくはベンゾイルアミノ基であり、更により好ましくは、アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、エチルアミノ基、イソプロピルアミノ基、2, 2, 2-トリフルオロエチルアミノ基、シクロプロピルアミノ基、アセチルアミノ基、メトキシカルボニルアミノ基、メチルスルホニルアミノ基、ベンジルアミノ基、4-フルオロベンジルアミノ基、1-フェネチルアミノ基、1-(4-フルオロフェニル)エチルアミノ基又はベンゾイルアミノ基であり、特に好ましくは、アミノ基、メチルアミノ基、アセチルアミノ基、1-フェネチルアミノ基又はベンゾイルアミノ基である。

【0032】

R^2 としては、好ましくは、水素原子、ハロゲン原子、 C_1-C_4 アルキル基、 C_1-C_4 アルコキシ基、 C_1-C_4 アルキルチオ基、 C_1-C_4 アルキルスルフェニル基、 C_1-C_4 アルキルスルホニル基、アミノ基、 C_1-C_4 アルキルアミノ基、フルオロ C_1-C_4 アルキルアミノ基、シクロプロピルアミノ基、シクロヘキシルアミノ基、 C_1-C_4 アルキル-カルボニルアミノ基、ホルミルアミノ基、 C_1-C_4 アルコキシ-カルボニルアミノ基、 C_1-C_4 アルキルスルホニルアミノ基、又は、フェニル基部分がハロゲン原子、 C_1-C_4 アルキル基、フルオロ C_1-C_4 アルキル基、 C_1-C_4 アルコキシ基及びフルオロ C_1

—C₄アルコキシ基より成る群から選ばれる基で置換されていてもよいベンジルアミノ基、1-フェネチルアミノ基若しくはベンゾイル基であり、

【0033】

更に好ましくは、水素原子、フッ素原子、塩素原子、メチル基、メトキシ基、メチルチオ基、メチルスルフェニル基、メチルスルホニル基、アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、エチルアミノ基、ジエチルアミノ基、イソプロピルアミノ基、トリフルオロメチルアミノ基、2, 2, 2-トリフルオロエチルアミノ基、シクロプロピルアミノ基、ホルミルアミノ基、アセチルアミノ基、メトキシカルボニルアミノ基、エトキシカルボニルアミノ基、メチルスルホニルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基、又は、フェニル基部分がフッ素原子、メチル基、メトキシ基、トリフルオロメチル基及びジフルオロメトキシ基より成る群から選ばれる基で置換されていてもよいベンジルアミノ基、1-フェネチルアミノ基若しくはベンゾイル基であり、更に好ましくは、水素原子、メチル基、メトキシ基、アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、エチルアミノ基、イソプロピルアミノ基、2, 2, 2-トリフルオロエチルアミノ基、シクロプロピルアミノ基、アセチルアミノ基、メトキシカルボニルアミノ基、メチルスルホニルアミノ基、4-フルオロベンジルアミノ基、1-フェネチルアミノ基又はベンゾイルアミノ基であり、特に好ましくは、水素原子、アミノ基、メチルアミノ基、エチルアミノ基、イソプロピルアミノ基、2, 2, 2-トリフルオロエチルアミノ基、アセチルアミノ基、メトキシカルボニルアミノ基、1-フェネチルアミノ基又はベンゾイルアミノ基である。

【0034】

Qは、CH又は窒素原子を示す。

【0035】

R³は、好ましくは、水素原子、C₁—C₄アルキル基又はアミノ基であり、更に好ましくは、水素原子、メチル基又はアミノ基であり、特に好ましくは、水素原子である。

【0036】

R⁷は、好ましくは、水素原子又はC₁—C₄アルキル基であり、更に好まし

くは、水素原子、メチル基又はエチル基であり、更により好ましくは、水素原子又はメチル基であり、特に好ましくは、水素原子である。

【0037】

R⁸及びR¹²の示す「基-NR¹⁰R¹¹」としては、好ましくは、アミノ基、C₁-C₄アルキルアミノ基、フルオロC₁-C₄アルキルアミノ基、C₁-C₄アルキル-カルボニルアミノ基、ホルミルアミノ基、C₁-C₄アルコキシカルボニルアミノ基又はC₁-C₄アルキルスルホニルアミノ基であり、更に好ましくは、アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、エチルアミノ基、イソプロピルアミノ基、2, 2, 2-トリフルオロエチルアミノ基、アセチルアミノ基、メトキシカルボニルアミノ基又はメチルスルホニルアミノ基であり、特に好ましくは、アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、アセチルアミノ基、メトキシカルボニルアミノ基又はメチルスルホニルアミノ基である。

【0038】

R⁸としては、好ましくは、水素原子、C₁-C₄アルキル基、アミノ基、C₁-C₄アルキルアミノ基、C₁-C₄アルキル-カルボニルアミノ基、ホルミルアミノ基、C₁-C₄アルコキシカルボニルアミノ基又はC₁-C₄アルキルスルホニルアミノ基であり、更に好ましくは、水素原子、メチル基、エチル基、アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、エチルアミノ基、ジエチルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ホルミルアミノ基、アセチルアミノ基、メトキシカルボニルアミノ基、エトキシカルボニルアミノ基、メチルスルホニルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基であり、更により好ましくは、水素原子、メチル基、アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ホルミルアミノ基、アセチルアミノ基、メトキシカルボニルアミノ基又はメチルスルホニルアミノ基であり、特に好ましくは、水素原子、メチル基、アミノ基、メチルアミノ基又はジメチルアミノ基である。

【0039】

R⁹は、好ましくは、水素原子又はC₁-C₄アルキル基であり、更に好ましくは、水素原子、メチル基又はエチル基であり、特に好ましくは、水素原子又はメチル基である。

【0040】

R¹²としては、好ましくは、水素原子、C₁-C₄アルキル基、フルオロC₁-C₄アルキル基、アミノ基、C₁-C₄アルキルアミノ基、C₁-C₄アルキルカルボニルアミノ基、ホルミルアミノ基、C₁-C₄アルコキシカルボニルアミノ基又はC₁-C₄アルキルスルホニルアミノ基であり、更に好ましくは、水素原子、メチル基、エチル基、トリフルオロメチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基、アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、エチルアミノ基、ジエチルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ホルミルアミノ基、アセチルアミノ基、メトキシカルボニルアミノ基、エトキシカルボニルアミノ基、メチルスルホニルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基であり、更により好ましくは、水素原子、メチル基、トリフルオロメチル基、アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ホルミルアミノ基、アセチルアミノ基、メトキシカルボニルアミノ基又はメチルスルホニルアミノ基であり、特に好ましくは、水素原子、メチルある。

【0041】

R⁴としては、好ましくは、1, 6-ジヒドロ-6-オキソピリダジン-3-イル基、1, 6-ジヒドロ-4-メチル-6-オキソピリダジン-3-イル基、4-エチル-1, 6-ジヒドロ-6-オキソピリダジン-3-イル基、1, 6-ジヒドロ-5-メチル-6-オキソピリダジン-3-イル基、5-エチル-1, 6-ジヒドロ-6-オキソピリダジン-3-イル基、5-アミノ-1, 6-ジヒドロ-6-オキソピリダジン-3-イル基、1, 6-ジヒドロ-5-メチルアミノ-6-オキソピリダジン-3-イル基、5-ジメチルアミノ-1, 6-ジヒドロ-6-オキソピリダジン-3-イル基、5-エチルアミノ-1, 6-ジヒドロ-6-オキソピリダジン-3-イル基、5-ジエチルアミノ-1, 6-ジヒドロ-6-オキソピリダジン-3-イル基、1, 6-ジヒドロ-5-イソプロピルアミノ-6-オキソピリダジン-3-イル基、1, 6-ジヒドロ-5-ホルミルアミノ-6-オキソピリダジン-3-イル基、5-アセチルアミノ-1, 6-ジヒドロ-6-オキソピリダジン-3-イル基、1, 6-ジヒドロ-5-メトキシカルボニルアミノ-6-オキソピリダジン-3-イル基、5-エトキシカルボニル

アミノ-1, 6-ジヒドロ-6-オキソピリダジン-3-イル基、1, 6-ジヒドロ-5-メチルスルホニルアミノ-6-オキソピリダジン-3-イル基、5-エチルスルホニルアミノ-1, 6-ジヒドロ-6-オキソピリダジン-3-イル基、1, 6-ジヒドロ-1-メチル-6-オキソピリダジン-3-イル基、1-エチル-1, 6-ジヒドロ-6-オキソピリダジン-3-イル基、1, 6-ジヒドロ-1, 4-ジメチル-6-オキソピリダジン-3-イル基、1, 6-ジヒドロ-1, 5-ジメチル-6-オキソピリダジン-3-イル基、1, 6-ジヒドロ-4, 5-ジメチル-6-オキソピリダジン-3-イル基、5-アミノ-1, 6-ジヒドロ-1-メチル-6-オキソピリダジン-3-イル基、1, 6-ジヒドロ-1-メチル-5-メチルアミノ-6-オキソピリダジン-3-イル基、5-ジメチルアミノ-1, 6-ジヒドロ-1-メチル-6-オキソピリダジン-3-イル基、5-アセチルアミノ-1, 6-ジヒドロ-1-メチル-6-オキソピリダジン-3-イル基、1, 6-ジヒドロ-5-メトキシカルボニルアミノ-1-メチル-6-オキソピリダジン-3-イル基、1, 6-ジヒドロ-1-メチル-5-メチルスルホニルアミノ-6-オキソピリダジン-3-イル基、1, 6-ジヒドロ-1, 4, 5-トリメチル-6-オキソピリダジン-3-イル基、5-アミノ-1, 6-ジヒドロ-1, 4-ジメチル-6-オキソピリダジン-3-イル基、[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-6-イル基、3-メチル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-6-イル基、3-エチル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-6-イル基、3-トリフルオロメチル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-6-イル基、3-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-6-イル基、3-アミノ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-6-イル基、3-メチルアミノ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-6-イル基、3-ジメチルアミノ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-6-イル基、3-エチルアミノ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-6-イル基、3-ホルミルアミノ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-6-イル基、3-アセチルアミノ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-6-イル基、3-メトキシカルボニル

アミノ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-6-イル基、3-エトキシカルボニルアミノ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-6-イル基、3-メチルスルホニルアミノ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-6-イル基、3-エチルスルホニルアミノ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-6-イル基、7-メチル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-6-イル基、7-エチル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-6-イル基、8-メチル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-6-イル基、8-エチル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-6-イル基、8-アミノ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-6-イル基、8-メチルアミノ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-6-イル基、8-ジメチルアミノ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-6-イル基、8-エチルアミノ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-6-イル基、8-ジエチルアミノ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-6-イル基、8-ホルミルアミノ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-6-イル基、8-アセチルアミノ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-6-イル基、8-メトキシカルボニルアミノ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-6-イル基、8-エトキシカルボニルアミノ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-6-イル基、8-メチルスルホニルアミノ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-6-イル基、8-エチルスルホニルアミノ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-6-イル基、3, 8-ジメチル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-6-イル基、3-アミノ-8-メチル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-6-イル基、8-アミノ-3-メチル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-6-イル基又は3, 8-ジアミノ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-6-イル基であり、

【0042】

更に好ましくは、1, 6-ジヒドロ-6-オキソピリダジン-3-イル基、1, 6-ジヒドロ-4-メチル-6-オキソピリダジン-3-イル基、1, 6-ジ

ヒドロ-5-メチル-6-オキソピリダジン-3-イル基、5-アミノ-1, 6-ジヒドロ-6-オキソピリダジン-3-イル基、1, 6-ジヒドロ-5-メチルアミノ-6-オキソピリダジン-3-イル基、5-ジメチルアミノ-1, 6-ジヒドロ-6-オキソピリダジン-3-イル基、5-アセチルアミノ-1, 6-ジヒドロ-6-オキソピリダジン-3-イル基、1, 6-ジヒドロ-5-メトキシカルボニルアミノ-6-オキソピリダジン-3-イル基、1, 6-ジヒドロ-5-メチルスルホニルアミノ-6-オキソピリダジン-3-イル基、1, 6-ジヒドロ-1-メチル-6-オキソピリダジン-3-イル基、5-アミノ-1, 6-ジヒドロ-1-メチル-6-オキソピリダジン-3-イル基、1, 6-ジヒドロ-1-メチル-5-メチルアミノ-6-オキソピリダジン-3-イル基、5-ジメチルアミノ-1, 6-ジヒドロ-1-メチル-6-オキソピリダジン-3-イル基、[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-6-イル基、3-メチル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-6-イル基、3-トリフルオロメチル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-6-イル基、3-アミノ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-6-イル基、3-メチルアミノ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-6-イル基、3-ジメチルアミノ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-6-イル基、3-アセチルアミノ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-6-イル基、3-メトキシカルボニルアミノ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-6-イル基、3-メチルスルホニルアミノ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-6-イル基、7-メチル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-6-イル基、8-メチル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-6-イル基、8-アミノ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-6-イル基、8-メチルアミノ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-6-イル基、8-ジメチルアミノ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-6-イル基、8-アセチルアミノ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-6-イル基、8-メトキシカルボニルアミノ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-6-イル基、8-メチルスルホニルアミノ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダ

ジン-6-イル基、3-アミノ-8-メチル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-6-イル基又は8-アミノ-3-メチル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-6-イル基であり、

【0043】

更により好ましくは、1, 6-ジヒドロ-6-オキソピリダジン-3-イル基、1, 6-ジヒドロ-5-メチル-6-オキソピリダジン-3-イル基、5-アミノ-1, 6-ジヒドロ-6-オキソピリダジン-3-イル基、1, 6-ジヒドロ-5-メチルアミノ-6-オキソピリダジン-3-イル基、5-ジメチルアミノ-1, 6-ジヒドロ-6-オキソピリダジン-3-イル基、5-アセチルアミノ-1, 6-ジヒドロ-6-オキソピリダジン-3-イル基、1, 6-ジヒドロ-5-メトキシカルボニルアミノ-6-オキソピリダジン-3-イル基、1, 6-ジヒドロ-5-メチルスルホニルアミノ-6-オキソピリダジン-3-イル基、1, 6-ジヒドロ-1-メチル-6-オキソピリダジン-3-イル基、5-アミノ-1, 6-ジヒドロ-1-メチル-6-オキソピリダジン-3-イル基、[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-6-イル基、3-メチル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-6-イル基、3-トリフルオロメチル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-6-イル基、3-アミノ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-6-イル基、3-メチルアミノ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-6-イル基、8-メチル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-6-イル基、8-アミノ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-6-イル基、8-メチルアミノ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-6-イル基、3-アミノ-8-メチル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-6-イル基又は8-アミノ-3-メチル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-6-イル基であり、

【0044】

特に好ましくは、1, 6-ジヒドロ-6-オキソピリダジン-3-イル基、1, 6-ジヒドロ-5-メチル-6-オキソピリダジン-3-イル基、5-アミノ-1, 6-ジヒドロ-6-オキソピリダジン-3-イル基、1, 6-ジヒドロ-

5-メチルアミノ-6-オキソピリダジン-3-イル基、[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-6-イル基、3-メチル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-6-イル基、3-アミノ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-6-イル基又は8-アミノ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-6-イル基である。

【0045】

一般式(I)で表される化合物において、その分子内に不斉中心を有する場合があります、そのような場合には光学異性体(R体、S体)が存在するが、本発明はそれらをも含有する。

【0046】

本発明の化合物(I)は、酸で処理することにより容易に薬理上許容される塩に変換できる。それらの塩としては、例えば、塩酸塩、硝酸塩、硫酸塩若しくはリン酸塩等のような無機酸塩；又は、酢酸塩、プロピオン酸塩、酪酸塩、安息香酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩若しくはp-トルエンスルホン酸塩のような有機酸塩を挙げることができ、好ましくは、塩酸塩、硝酸塩、硫酸塩、フマル酸塩、メタンスルホン酸塩又はベンゼンスルホン酸塩である。

更に、化合物(I)又はその塩の水和物も本発明に包含される。

【0047】

本発明の化合物(I)を有する化合物において、好ましくは、

(1) R¹が、ハロゲン原子、C₁-C₄アルキル基、ハロゲンC₁-C₄アルキル基、C₁-C₄アルコキシ基、フルオロC₁-C₄アルコキシ基及びメチルチオ基より成る群から選択される基で1乃至3個置換されていてもよいフェニル基である化合物、

【0048】

(2) R¹が、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、メチル基、エチル基、イソブロピル基、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、2-フルオロエチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基、メトキシ基、エトキ

シ基、イソプロポキシ基、フルオロメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基及びメチルチオ基より成る群から選択される基で1乃至3個置換されていてもよいフェニル基である化合物、

【0049】

(3) R^1 が、フッ素原子、塩素原子、メチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、メトキシ基、フルオロメトキシ基、ジフルオロメトキシ基及びトリフルオロメトキシ基より成る群から選択される基で1又は2個置換されていてもよいフェニル基である化合物、

【0050】

(4) R^1 が、3-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、3-クロロフェニル基、4-クロロフェニル基、3, 4-ジフルオロフェニル基、3, 4-ジクロロフェニル基又は3-トリフルオロメチルフェニル基である化合物、

【0051】

(5) R^2 が、水素原子、ハロゲン原子、 C_1-C_4 アルキル基、 C_1-C_4 アルコキシ基、 C_1-C_4 アルキルチオ基、 C_1-C_4 アルキルスルフェニル基、 C_1-C_4 アルキルスルホニル基、アミノ基、 C_1-C_4 アルキルアミノ基、フルオロ C_1-C_4 アルキルアミノ基、シクロプロピルアミノ基、シクロヘキシルアミノ基、 C_1-C_4 アルキル-カルボニルアミノ基、ホルミルアミノ基、 C_1-C_4 アルコキシ-カルボニルアミノ基、 C_1-C_4 アルキルスルホニルアミノ基、又は、フェニル基部分がハロゲン原子、 C_1-C_4 アルキル基、フルオロ C_1-C_4 アルキル基、 C_1-C_4 アルコキシ基及びフルオロ C_1-C_4 アルコキシ基より成る群から選択される基で置換されていてもよいベンジルアミノ基、1-フェネチルアミノ基若しくはベンゾイルアミノ基である化合物、

【0052】

(6) R^2 が、水素原子、フッ素原子、塩素原子、メチル基、メトキシ基、メチルチオ基、メチルスルフェニル基、メチルスルホニル基、アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、エチルアミノ基、ジエチルアミノ基、イソプロピルアミノ基、トリフルオロメチルアミノ基、2, 2, 2-トリフルオロエチルアミノ基、シクロプロピルアミノ基、ホルミルアミノ基、アセチルアミノ基、メトキシ

カルボニルアミノ基、エトキシカルボニルアミノ基、*t*-ブトキシカルボニルアミノ基、メチルスルホニルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基、又は、フェニル基部分がフッ素原子、メチル基、メトキシ基、トリフルオロメチル基及びジフルオロメトキシ基より成る群から選択される基で置換されていてもよいベンジルアミノ基、1-フェネチルアミノ基若しくはベンゾイルアミノ基である化合物、

【0053】

(7) R^2 が、水素原子、メチル基、メトキシ基、アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、エチルアミノ基、イソプロピルアミノ基、2, 2, 2-トリフルオロエチルアミノ基、シクロプロピルアミノ基、アセチルアミノ基、メトキシカルボニルアミノ基、メチルスルホニルアミノ基、4-フルオロベンジルアミノ基、1-フェネチルアミノ基又はベンゾイルアミノ基である化合物、

【0054】

(8) R^2 が、水素原子、アミノ基、メチルアミノ基、エチルアミノ基、イソプロピルアミノ基、2, 2, 2-トリフルオロエチルアミノ基、アセチルアミノ基、メトキシカルボニルアミノ基、1-フェネチルアミノ基又はベンゾイルアミノ基である化合物、

(9) R^3 が、水素原子、 C_1-C_4 アルキル基又はアミノ基である化合物、

(10) R^3 が、水素原子、メチル基又はアミノ基である化合物、

(11) R^3 が、水素原子である化合物、

【0055】

(12) R^4 における R^7 が、水素原子又は C_1-C_4 アルキル基であり、 R^8 が、水素原子、 C_1-C_4 アルキル基、アミノ基、 C_1-C_4 アルキルアミノ基、 C_1-C_4 アルキル-カルボニルアミノ基、ホルミルアミノ基、 C_1-C_4 アルコキシ-カルボニルアミノ基又は C_1-C_4 アルキルスルホニルアミノ基であり、 R^9 が、水素原子又は C_1-C_4 アルキル基であり、 R^{12} が、水素原子、 C_1-C_4 アルキル基、フルオロ C_1-C_4 アルキル基、アミノ基、 C_1-C_4 アルキルアミノ基、 C_1-C_4 アルキル-カルボニルアミノ基、ホルミルアミノ基、 C_1-C_4 アルコキシ-カルボニルアミノ基又は C_1-C_4 アルキルスルホニルアミノ基である化合物、

【0056】

(13) R⁴におけるR⁷が、水素原子、メチル基又はエチル基であり、R⁸が、水素原子、メチル基、エチル基、アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、エチルアミノ基、ジエチルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ホルミルアミノ基、アセチルアミノ基、メトキシカルボニルアミノ基、エトキシカルボニルアミノ基、メチルスルホニルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基であり、R⁹が、水素原子、メチル基又はエチル基であり、R¹²が、水素原子、メチル基、エチル基、トリフルオロメチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基、アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、エチルアミノ基、ジエチルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ホルミルアミノ基、アセチルアミノ基、メトキシカルボニルアミノ基、エトキシカルボニルアミノ基、メチルスルホニルアミノ基又はエチルスルホニルアミノ基である化合物、

【0057】

(14) R⁴が、1, 6-ジヒドロ-6-オキソピリダジン-3-イル基、1, 6-ジヒドロ-5-メチル-6-オキソピリダジン-3-イル基、5-アミノ-1, 6-ジヒドロ-6-オキソピリダジン-3-イル基、1, 6-ジヒドロ-5-メチルアミノ-6-オキソピリダジン-3-イル基、5-ジメチルアミノ-1, 6-ジヒドロ-6-オキソピリダジン-3-イル基、5-アセチルアミノ-1, 6-ジヒドロ-6-オキソピリダジン-3-イル基、1, 6-ジヒドロ-5-メトキシカルボニルアミノ-6-オキソピリダジン-3-イル基、1, 6-ジヒドロ-5-メチルスルホニルアミノ-6-オキソピリダジン-3-イル基、1, 6-ジヒドロ-1-メチル-6-オキソピリダジン-3-イル基、5-アミノ-1, 6-ジヒドロ-1-メチル-6-オキソピリダジン-3-イル基、[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-6-イル基、3-メチル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-6-イル基、3-トリフルオロメチル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-6-イル基、3-アミノ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-6-イル基、3-メチルアミノ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-6-イル基、8-メチル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-6-イル基、8-アミノ-

[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-6-イル基、8-メチルアミノ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-6-イル基、3-アミノ-8-メチル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-6-イル基又は8-アミノ-3-メチル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-6-イル基である化合物、

【0058】

(15) R^4 が、1, 6-ジヒドロ-6-オキソピリダジン-3-イル基、1, 6-ジヒドロ-5-メチル-6-オキソピリダジン-3-イル基、5-アミノ-1, 6-ジヒドロ-6-オキソピリダジン-3-イル基、1, 6-ジヒドロ-5-メチルアミノ-6-オキソピリダジン-3-イル基、[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-6-イル基、3-メチル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-6-イル基、3-アミノ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-6-イル基又は8-メチル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-6-イル基である化合物、
を挙げることができる。

【0059】

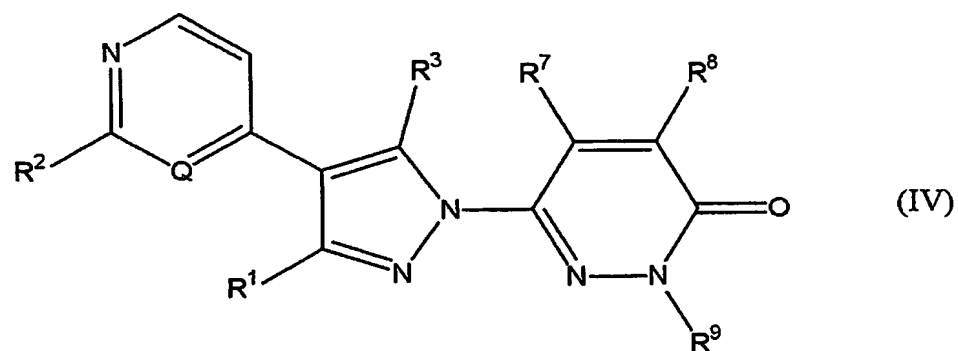
また、上記(1)-(4)、(5)-(8)、(9)-(11)、(12)-(15)の群においては、番号が大きくなるに従って、より好ましい化合物を示し、 R^1 を群(1)-(4)から、 R^2 を群(5)-(8)から、 R^3 を群(9)-(11)から、 R^4 を群(12)-(15)から任意に選択し、また、これらを任意に組み合わせて得られた化合物も好ましい化合物である。

【0060】

本発明において一般式(I)を有する好ましい化合物としては、表1~表2の化合物を具体的に例示することができる。なお、表1に記載された化合物は、一般式(IV)で示された構造を有し、表2に記載された化合物は、一般式(V)で示された構造を有する。

【0061】

【化 7】



【 0 0 6 2 】

【表 1】

化合物 No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁷	R ⁸	R ⁹	Q
1-1	Ph	H	H	H	H	H	CH
1-2	Ph	NH ₂	H	H	H	H	CH
1-3	Ph	NHMe	H	H	H	H	CH
1-4	Ph	NMe ₂	H	H	H	H	CH
1-5	Ph	NHEt	H	H	H	H	CH
1-6	Ph	NHCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	CH
1-7	Ph	NHPr ^c	H	H	H	H	CH
1-8	Ph	NHCOMe	H	H	H	H	CH
1-9	Ph	NHCOOMe	H	H	H	H	CH
1-10	Ph	NHSO ₂ Me	H	H	H	H	CH
1-11	Ph	NH(4-FBn)	H	H	H	H	CH
1-12	Ph	NH(α -Me-Bn)	H	H	H	H	CH
1-13	Ph	NHCOPh	H	H	H	H	CH
1-14	Ph	NH ₂	Me	H	H	H	CH
1-15	Ph	NH ₂	NH ₂	H	H	H	CH
1-16	Ph	NH ₂	H	Me	H	H	CH
1-17	Ph	NH ₂	H	H	Me	H	CH
1-18	Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	H	CH
1-19	Ph	NH ₂	H	H	NHMe	H	CH
1-20	Ph	NH ₂	H	H	NMe ₂	H	CH
1-21	Ph	NH ₂	H	H	NHCOMe	H	CH
1-22	Ph	NH ₂	H	H	NHCOOMe	H	CH
1-23	Ph	NH ₂	H	H	NHSO ₂ Me	H	CH
1-24	Ph	NH ₂	H	H	H	Me	CH
1-25	Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	Me	CH
1-26	Ph	H	H	H	H	H	N
1-27	Ph	NH ₂	H	H	H	H	N
1-28	Ph	NHMe	H	H	H	H	N
1-29	Ph	NMe ₂	H	H	H	H	N
1-30	Ph	NHEt	H	H	H	H	N
1-31	Ph	NHPr ^d	H	H	H	H	N
1-32	Ph	NHCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	N
1-33	Ph	NHPr ^c	H	H	H	H	N

1-34	Ph	NHCOMe	H	H	H	H	N
1-35	Ph	NHCOOMe	H	H	H	H	N
1-36	Ph	NHSO ₂ Me	H	H	H	H	N
1-37	Ph	NH(4-FBn)	H	H	H	H	N
1-38	Ph	NH(α -Me-Bn)	H	H	H	H	N
1-39	Ph	NHCOPh	H	H	H	H	N
1-40	Ph	NH ₂	H	H	Me	H	N
1-41	Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	H	N
1-42	4-F-Ph	H	H	H	H	H	CH
1-43	4-F-Ph	H	Me	H	H	H	CH
1-44	4-F-Ph	H	Et	H	H	H	CH
1-45	4-F-Ph	H	NH ₂	H	H	H	CH
1-46	4-F-Ph	H	H	Me	H	H	CH
1-47	4-F-Ph	H	H	Et	H	H	CH
1-48	4-F-Ph	H	H	H	Me	H	CH
1-49	4-F-Ph	H	H	H	Et	H	CH
1-50	4-F-Ph	H	H	H	NH ₂	H	CH
1-51	4-F-Ph	H	H	H	NHMe	H	CH
1-52	4-F-Ph	H	H	H	NHEt	H	CH
1-53	4-F-Ph	H	H	H	NMe ₂	H	CH
1-54	4-F-Ph	H	H	H	NEt ₂	H	CH
1-55	4-F-Ph	H	H	H	NHCHO	H	CH
1-56	4-F-Ph	H	H	H	NHCOMe	H	CH
1-57	4-F-Ph	H	H	H	NHCOEt	H	CH
1-58	4-F-Ph	H	H	H	NHCOOMe	H	CH
1-59	4-F-Ph	H	H	H	NHCOOEt	H	CH
1-60	4-F-Ph	H	H	H	NHSO ₂ Me	H	CH
1-61	4-F-Ph	H	H	H	NHSO ₂ Et	H	CH
1-62	4-F-Ph	H	H	H	H	Me	CH
1-63	4-F-Ph	H	H	H	H	Et	CH
1-64	4-F-Ph	F	H	H	H	H	CH
1-65	4-F-Ph	Cl	H	H	H	H	CH
1-66	4-F-Ph	Me	H	H	H	H	CH
1-67	4-F-Ph	Et	H	H	H	H	CH
1-68	4-F-Ph	OMe	H	H	H	H	CH
1-69	4-F-Ph	OEt	H	H	H	H	CH

1-70	4-F-Ph	SMe	H	H	H	H	CH
1-71	4-F-Ph	SOMe	H	H	H	H	CH
1-72	4-F-Ph	SO ₂ Me	H	H	H	H	CH
1-73	4-F-Ph	NH ₂	H	H	H	H	CH
1-74	4-F-Ph	NHMe	H	H	H	H	CH
1-75	4-F-Ph	NMe ₂	H	H	H	H	CH
1-76	4-F-Ph	NHEt	H	H	H	H	CH
1-77	4-F-Ph	NHPr ⁱ	H	H	H	H	CH
1-78	4-F-Ph	NHCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	CH
1-79	4-F-Ph	NHPr ^e	H	H	H	H	CH
1-80	4-F-Ph	NHCHO	H	H	H	H	CH
1-81	4-F-Ph	NHCOMe	H	H	H	H	CH
1-82	4-F-Ph	NHCOEt	H	H	H	H	CH
1-83	4-F-Ph	NHCOPr	H	H	H	H	CH
1-84	4-F-Ph	NHCOOMe	H	H	H	H	CH
1-85	4-F-Ph	NHCOOEt	H	H	H	H	CH
1-86	4-F-Ph	NHSO ₂ Me	H	H	H	H	CH
1-87	4-F-Ph	NHSO ₂ Et	H	H	H	H	CH
1-88	4-F-Ph	NHBn	H	H	H	H	CH
1-89	4-F-Ph	NH(4-FBn)	H	H	H	H	CH
1-90	4-F-Ph	NH(α -Me-Bn)	H	H	H	H	CH
1-91	4-F-Ph	NHCOPh	H	H	H	H	CH
1-92	4-F-Ph	NH ₂	Me	H	H	H	CH
1-93	4-F-Ph	NH ₂	NH ₂	H	H	H	CH
1-94	4-F-Ph	NH ₂	H	Me	H	H	CH
1-95	4-F-Ph	NH ₂	H	H	Me	H	CH
1-96	4-F-Ph	NH ₂	H	Me	Me	H	CH
1-97	4-F-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	H	CH
1-98	4-F-Ph	NH ₂	H	H	NHMe	H	CH
1-99	4-F-Ph	NH ₂	H	H	NHEt	H	CH
1-100	4-F-Ph	NH ₂	H	H	NMe ₂	H	CH
1-101	4-F-Ph	NH ₂	H	H	NHCOMe	H	CH
1-102	4-F-Ph	NH ₂	H	H	NHCOOMe	H	CH
1-103	4-F-Ph	NH ₂	H	H	NHSO ₂ Me	H	CH
1-104	4-F-Ph	NH ₂	H	H	H	Me	CH
1-105	4-F-Ph	NH ₂	H	H	Me	Me	CH

1-106	4-F-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	Me	CH
1-107	4-F-Ph	H	H	H	H	H	N
1-108	4-F-Ph	H	Me	H	H	H	N
1-109	4-F-Ph	H	NH ₂	H	H	H	N
1-110	4-F-Ph	H	H	Me	H	H	N
1-111	4-F-Ph	H	H	H	Me	H	N
1-112	4-F-Ph	H	H	H	NH ₂	H	N
1-113	4-F-Ph	H	H	H	NHMe	H	N
1-114	4-F-Ph	H	H	H	NMe ₂	H	N
1-115	4-F-Ph	H	H	H	NHCOMe	H	N
1-116	4-F-Ph	H	H	H	NHCOOMe	H	N
1-117	4-F-Ph	H	H	H	NHSO ₂ Me	H	N
1-118	4-F-Ph	H	H	H	H	Me	N
1-119	4-F-Ph	NH ₂	H	H	H	H	N
1-120	4-F-Ph	NHMe	H	H	H	H	N
1-121	4-F-Ph	NMe ₂	H	H	H	H	N
1-122	4-F-Ph	NHEt	H	H	H	H	N
1-123	4-F-Ph	NHPr ⁱ	H	H	H	H	N
1-124	4-F-Ph	NHCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	N
1-125	4-F-Ph	NHPr ⁱ	H	H	H	H	N
1-126	4-F-Ph	NHCOMe	H	H	H	H	N
1-127	4-F-Ph	NHCOOMe	H	H	H	H	N
1-128	4-F-Ph	NHSO ₂ Me	H	H	H	H	N
1-129	4-F-Ph	NH(4-FBn)	H	H	H	H	N
1-130	4-F-Ph	NH(α-Me-Bn)	H	H	H	H	N
1-131	4-F-Ph	NHCOPh	H	H	H	H	N
1-132	4-F-Ph	NH ₂	Me	H	H	H	N
1-133	4-F-Ph	NH ₂	H	Me	H	H	N
1-134	4-F-Ph	NH ₂	H	H	Me	H	N
1-135	4-F-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	H	N
1-136	4-F-Ph	NH ₂	H	H	H	Me	N
1-137	3-F-Ph	H	H	H	H	H	CH
1-138	3-F-Ph	H	Me	H	H	H	CH
1-139	3-F-Ph	H	NH ₂	H	H	H	CH
1-140	3-F-Ph	H	H	Me	H	H	CH
1-141	3-F-Ph	H	H	H	Me	H	CH

1-142	3-F-Ph	H	H	H	NH ₂	H	CH
1-143	3-F-Ph	H	H	H	NHMe	H	CH
1-144	3-F-Ph	H	H	H	NMe ₂	H	CH
1-145	3-F-Ph	H	H	H	NHCOMe	H	CH
1-146	3-F-Ph	H	H	H	NHCOOMe	H	CH
1-147	3-F-Ph	H	H	H	NHSO ₂ Me	H	CH
1-148	3-F-Ph	H	H	H	H	Me	CH
1-149	3-F-Ph	F	H	H	H	H	CH
1-150	3-F-Ph	Cl	H	H	H	H	CH
1-151	3-F-Ph	Me	H	H	H	H	CH
1-152	3-F-Ph	OMe	H	H	H	H	CH
1-153	3-F-Ph	SMe	H	H	H	H	CH
1-154	3-F-Ph	SOMe	H	H	H	H	CH
1-155	3-F-Ph	SO ₂ Me	H	H	H	H	CH
1-156	3-F-Ph	NH ₂	H	H	H	H	CH
1-157	3-F-Ph	NHMe	H	H	H	H	CH
1-158	3-F-Ph	NMe ₂	H	H	H	H	CH
1-159	3-F-Ph	NHEt	H	H	H	H	CH
1-160	3-F-Ph	NHPr ⁱ	H	H	H	H	CH
1-161	3-F-Ph	NHCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	CH
1-162	3-F-Ph	NHPr ^r	H	H	H	H	CH
1-163	3-F-Ph	NHCOMe	H	H	H	H	CH
1-164	3-F-Ph	NHCOOMe	H	H	H	H	CH
1-165	3-F-Ph	NHSO ₂ Me	H	H	H	H	CH
1-166	3-F-Ph	NH(4-FBn)	H	H	H	H	CH
1-167	3-F-Ph	NH(α-Me-Bn)	H	H	H	H	CH
1-168	3-F-Ph	NHCOPh	H	H	H	H	CH
1-169	3-F-Ph	NH ₂	Me	H	H	H	CH
1-170	3-F-Ph	NH ₂	NH ₂	H	H	H	CH
1-171	3-F-Ph	NH ₂	H	Me	H	H	CH
1-172	3-F-Ph	NH ₂	H	H	Me	H	CH
1-173	3-F-Ph	NH ₂	H	Me	Me	H	CH
1-174	3-F-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	H	CH
1-175	3-F-Ph	NH ₂	H	H	NHMe	H	CH
1-176	3-F-Ph	NH ₂	H	H	NMe ₂	H	CH
1-177	3-F-Ph	NH ₂	H	H	NHCOMe	H	CH

1-178	3-F-Ph	NH ₂	H	H	NHCOOMe	H	CH
1-179	3-F-Ph	NH ₂	H	H	NHSO ₂ Me	H	CH
1-180	3-F-Ph	NH ₂	H	H	H	Me	CH
1-181	3-F-Ph	NH ₂	H	H	Me	Me	CH
1-182	3-F-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	Me	CH
1-183	3-F-Ph	H	H	H	H	H	N
1-184	3-F-Ph	H	NH ₂	H	H	H	N
1-185	3-F-Ph	H	H	H	Me	H	N
1-186	3-F-Ph	H	H	H	NH ₂	H	N
1-187	3-F-Ph	H	H	H	NHMe	H	N
1-188	3-F-Ph	H	H	H	H	Me	N
1-189	3-F-Ph	NH ₂	H	H	H	H	N
1-190	3-F-Ph	NHMe	H	H	H	H	N
1-191	3-F-Ph	NMe ₂	H	H	H	H	N
1-192	3-F-Ph	NHEt	H	H	H	H	N
1-193	3-F-Ph	NHPr ⁱ	H	H	H	H	N
1-194	3-F-Ph	NHCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	N
1-195	3-F-Ph	NHPr ^t	H	H	H	H	N
1-196	3-F-Ph	NHCOMe	H	H	H	H	N
1-197	3-F-Ph	NHCOOMe	H	H	H	H	N
1-198	3-F-Ph	NHSO ₂ Me	H	H	H	H	N
1-199	3-F-Ph	NH(4-FBn)	H	H	H	H	N
1-200	3-F-Ph	NH(α -Me-Bn)	H	H	H	H	N
1-201	3-F-Ph	NHCOPh	H	H	H	H	N
1-202	3-F-Ph	NH ₂	Me	H	H	H	N
1-203	3-F-Ph	NH ₂	H	Me	H	H	N
1-204	3-F-Ph	NH ₂	H	H	Me	H	N
1-205	3-F-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	H	N
1-206	3-F-Ph	NH ₂	H	H	H	Me	N
1-207	4-Cl-Ph	H	H	H	H	H	CH
1-208	4-Cl-Ph	H	Me	H	H	H	CH
1-209	4-Cl-Ph	H	Et	H	H	H	CH
1-210	4-Cl-Ph	H	NH ₂	H	H	H	CH
1-211	4-Cl-Ph	H	H	Me	H	H	CH
1-212	4-Cl-Ph	H	H	H	Me	H	CH
1-213	4-Cl-Ph	H	H	H	Et	H	CH

1-214	4-Cl-Ph	H	H	H	NH ₂	H	CH
1-215	4-Cl-Ph	H	H	H	NHMe	H	CH
1-216	4-Cl-Ph	H	H	H	NHEt	H	CH
1-217	4-Cl-Ph	H	H	H	NMe ₂	H	CH
1-218	4-Cl-Ph	H	H	H	NEt ₂	H	CH
1-219	4-Cl-Ph	H	H	H	NHCHO	H	CH
1-220	4-Cl-Ph	H	H	H	NHCOMe	H	CH
1-221	4-Cl-Ph	H	H	H	NHCOEt	H	CH
1-222	4-Cl-Ph	H	H	H	NHCOOMe	H	CH
1-223	4-Cl-Ph	H	H	H	NHCOOEt	H	CH
1-224	4-Cl-Ph	H	H	H	NHSO ₂ Me	H	CH
1-225	4-Cl-Ph	H	H	H	NHSO ₂ Et	H	CH
1-226	4-Cl-Ph	H	H	H	H	Me	CH
1-227	4-Cl-Ph	H	H	H	H	Et	CH
1-228	4-Cl-Ph	F	H	H	H	H	CH
1-229	4-Cl-Ph	Cl	H	H	H	H	CH
1-230	4-Cl-Ph	Me	H	H	H	H	CH
1-231	4-Cl-Ph	Et	H	H	H	H	CH
1-232	4-Cl-Ph	OMe	H	H	H	H	CH
1-233	4-Cl-Ph	OEt	H	H	H	H	CH
1-234	4-Cl-Ph	SMe	H	H	H	H	CH
1-235	4-Cl-Ph	SOMe	H	H	H	H	CH
1-236	4-Cl-Ph	SO ₂ Me	H	H	H	H	CH
1-237	4-Cl-Ph	NH ₂	H	H	H	H	CH
1-238	4-Cl-Ph	NHMe	H	H	H	H	CH
1-239	4-Cl-Ph	NMe ₂	H	H	H	H	CH
1-240	4-Cl-Ph	NHEt	H	H	H	H	CH
1-241	4-Cl-Ph	NHPr ⁱ	H	H	H	H	CH
1-242	4-Cl-Ph	NHCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	CH
1-243	4-Cl-Ph	NHPr ^r	H	H	H	H	CH
1-244	4-Cl-Ph	NHCHO	H	H	H	H	CH
1-245	4-Cl-Ph	NHCOMe	H	H	H	H	CH
1-246	4-Cl-Ph	NHCOEt	H	H	H	H	CH
1-247	4-Cl-Ph	NHCOPr	H	H	H	H	CH
1-248	4-Cl-Ph	NHCOOMe	H	H	H	H	CH
1-249	4-Cl-Ph	NHCOOEt	H	H	H	H	CH

1-250	4-Cl-Ph	NHSO ₂ Me	H	H	H	H	CH
1-251	4-Cl-Ph	NHSO ₂ Et	H	H	H	H	CH
1-252	4-Cl-Ph	NHBn	H	H	H	H	CH
1-253	4-Cl-Ph	NH(4-FBn)	H	H	H	H	CH
1-254	4-Cl-Ph	NH(α -Me-Bn)	H	H	H	H	CH
1-255	4-Cl-Ph	NHCOPh	H	H	H	H	CH
1-256	4-Cl-Ph	NH ₂	Me	H	H	H	CH
1-257	4-Cl-Ph	NH ₂	NH ₂	H	H	H	CH
1-258	4-Cl-Ph	NH ₂	H	Me	H	H	CH
1-259	4-Cl-Ph	NH ₂	H	H	Me	H	CH
1-260	4-Cl-Ph	NH ₂	H	Me	Me	H	CH
1-261	4-Cl-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	H	CH
1-262	4-Cl-Ph	NH ₂	H	H	NHMe	H	CH
1-263	4-Cl-Ph	NH ₂	H	H	NHEt	H	CH
1-264	4-Cl-Ph	NH ₂	H	H	NMe ₂	H	CH
1-265	4-Cl-Ph	NH ₂	H	H	NHCOMe	H	CH
1-266	4-Cl-Ph	NH ₂	H	H	NHCOOMe	H	CH
1-267	4-Cl-Ph	NH ₂	H	H	NHSO ₂ Me	H	CH
1-268	4-Cl-Ph	NH ₂	H	H	H	Me	CH
1-269	4-Cl-Ph	NH ₂	H	H	Me	Me	CH
1-270	4-Cl-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	Me	CH
1-271	4-Cl-Ph	H	H	H	H	H	N
1-272	4-Cl-Ph	H	Me	H	H	H	N
1-273	4-Cl-Ph	H	NH ₂	H	H	H	N
1-274	4-Cl-Ph	H	H	Me	H	H	N
1-275	4-Cl-Ph	H	H	H	Me	H	N
1-276	4-Cl-Ph	H	H	H	NH ₂	H	N
1-277	4-Cl-Ph	H	H	H	NHMe	H	N
1-278	4-Cl-Ph	H	H	H	NMe ₂	H	N
1-279	4-Cl-Ph	H	H	H	NHCOMe	H	N
1-280	4-Cl-Ph	H	H	H	NHCOOMe	H	N
1-281	4-Cl-Ph	H	H	H	NHSO ₂ Me	H	N
1-282	4-Cl-Ph	H	H	H	H	Me	N
1-283	4-Cl-Ph	NH ₂	H	H	H	H	N
1-284	4-Cl-Ph	NHMe	H	H	H	H	N
1-285	4-Cl-Ph	NMe ₂	H	H	H	H	N

1-286	4-Cl-Ph	NHEt	H	H	H	H	N
1-287	4-Cl-Ph	NHP ^r	H	H	H	H	N
1-288	4-Cl-Ph	NHCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	N
1-289	4-Cl-Ph	NHP ^r	H	H	H	H	N
1-290	4-Cl-Ph	NHCOMe	H	H	H	H	N
1-291	4-Cl-Ph	NHCOOMe	H	H	H	H	N
1-292	4-Cl-Ph	NHSO ₂ Me	H	H	H	H	N
1-293	4-Cl-Ph	NH(4-FBn)	H	H	H	H	N
1-294	4-Cl-Ph	NH(α -Me-Bn)	H	H	H	H	N
1-295	4-Cl-Ph	NHCOPh	H	H	H	H	N
1-296	4-Cl-Ph	NH ₂	Me	H	H	H	N
1-297	4-Cl-Ph	NH ₂	H	Me	H	H	N
1-298	4-Cl-Ph	NH ₂	H	H	Me	H	N
1-299	4-Cl-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	H	N
1-300	4-Cl-Ph	NH ₂	H	H	H	Me	N
1-301	3-Cl-Ph	H	H	H	H	H	CH
1-302	3-Cl-Ph	H	Me	H	H	H	CH
1-303	3-Cl-Ph	H	NH ₂	H	H	H	CH
1-304	3-Cl-Ph	H	H	Me	H	H	CH
1-305	3-Cl-Ph	H	H	H	Me	H	CH
1-306	3-Cl-Ph	H	H	H	NH ₂	H	CH
1-307	3-Cl-Ph	H	H	H	NHMe	H	CH
1-308	3-Cl-Ph	H	H	H	NMe ₂	H	CH
1-309	3-Cl-Ph	H	H	H	NHCOMe	H	CH
1-310	3-Cl-Ph	H	H	H	NHCOOMe	H	CH
1-311	3-Cl-Ph	H	H	H	NHSO ₂ Me	H	CH
1-312	3-Cl-Ph	H	H	H	H	Me	CH
1-313	3-Cl-Ph	F	H	H	H	H	CH
1-314	3-Cl-Ph	Cl	H	H	H	H	CH
1-315	3-Cl-Ph	Me	H	H	H	H	CH
1-316	3-Cl-Ph	OMe	H	H	H	H	CH
1-317	3-Cl-Ph	SMe	H	H	H	H	CH
1-318	3-Cl-Ph	SOMe	H	H	H	H	CH
1-319	3-Cl-Ph	SO ₂ Me	H	H	H	H	CH
1-320	3-Cl-Ph	NH ₂	H	H	H	H	CH
1-321	3-Cl-Ph	NHMe	H	H	H	H	CH

1-322	3-Cl-Ph	NMe ₂	H	H	H	H	CH
1-323	3-Cl-Ph	NHEt	H	H	H	H	CH
1-324	3-Cl-Ph	NHPr ^d	H	H	H	H	CH
1-325	3-Cl-Ph	NHCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	CH
1-326	3-Cl-Ph	NHPr ^e	H	H	H	H	CH
1-327	3-Cl-Ph	NHCOMe	H	H	H	H	CH
1-328	3-Cl-Ph	NHCOOMe	H	H	H	H	CH
1-329	3-Cl-Ph	NHSO ₂ Me	H	H	H	H	CH
1-330	3-Cl-Ph	NH(4-FBn)	H	H	H	H	CH
1-331	3-Cl-Ph	NH(α-Me-Bn)	H	H	H	H	CH
1-332	3-Cl-Ph	NHCOPh	H	H	H	H	CH
1-333	3-Cl-Ph	NH ₂	Me	H	H	H	CH
1-334	3-Cl-Ph	NH ₂	NH ₂	H	H	H	CH
1-335	3-Cl-Ph	NH ₂	H	Me	H	H	CH
1-336	3-Cl-Ph	NH ₂	H	H	Me	H	CH
1-337	3-Cl-Ph	NH ₂	H	Me	Me	H	CH
1-338	3-Cl-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	H	CH
1-339	3-Cl-Ph	NH ₂	H	H	NHMe	H	CH
1-340	3-Cl-Ph	NH ₂	H	H	NMe ₂	H	CH
1-341	3-Cl-Ph	NH ₂	H	H	NHCOMe	H	CH
1-342	3-Cl-Ph	NH ₂	H	H	NHCOOMe	H	CH
1-343	3-Cl-Ph	NH ₂	H	H	NHSO ₂ Me	H	CH
1-344	3-Cl-Ph	NH ₂	H	H	H	Me	CH
1-345	3-Cl-Ph	NH ₂	H	H	Me	Me	CH
1-346	3-Cl-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	Me	CH
1-347	3-Cl-Ph	H	H	H	H	H	N
1-348	3-Cl-Ph	H	NH ₂	H	H	H	N
1-349	3-Cl-Ph	H	H	H	Me	H	N
1-350	3-Cl-Ph	H	H	H	NH ₂	H	N
1-351	3-Cl-Ph	H	H	H	NHMe	H	N
1-352	3-Cl-Ph	H	H	H	H	Me	N
1-353	3-Cl-Ph	NH ₂	H	H	H	H	N
1-354	3-Cl-Ph	NHMe	H	H	H	H	N
1-355	3-Cl-Ph	NMe ₂	H	H	H	H	N
1-356	3-Cl-Ph	NHEt	H	H	H	H	N
1-357	3-Cl-Ph	NHPr ^d	H	H	H	H	N

1-358	3-Cl-Ph	NHCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	N
1-359	3-Cl-Ph	NHPr ^c	H	H	H	H	N
1-360	3-Cl-Ph	NHCOMe	H	H	H	H	N
1-361	3-Cl-Ph	NHCOOMe	H	H	H	H	N
1-362	3-Cl-Ph	NHSO ₂ Me	H	H	H	H	N
1-363	3-Cl-Ph	NH(4-FBn)	H	H	H	H	N
1-364	3-Cl-Ph	NH(α-Me-Bn)	H	H	H	H	N
1-365	3-Cl-Ph	NHCOPh	H	H	H	H	N
1-366	3-Cl-Ph	NH ₂	Me	H	H	H	N
1-367	3-Cl-Ph	NH ₂	H	Me	H	H	N
1-368	3-Cl-Ph	NH ₂	H	H	Me	H	N
1-369	3-Cl-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	H	N
1-370	3-Cl-Ph	NH ₂	H	H	H	Me	N
1-371	3,4-diF-Ph	H	H	H	H	H	CH
1-372	3,4-diF-Ph	H	Me	H	H	H	CH
1-373	3,4-diF-Ph	H	Et	H	H	H	CH
1-374	3,4-diF-Ph	H	NH ₂	H	H	H	CH
1-375	3,4-diF-Ph	H	H	Me	H	H	CH
1-376	3,4-diF-Ph	H	H	H	Me	H	CH
1-377	3,4-diF-Ph	H	H	H	Et	H	CH
1-378	3,4-diF-Ph	H	H	H	NH ₂	H	CH
1-379	3,4-diF-Ph	H	H	H	NHMe	H	CH
1-380	3,4-diF-Ph	H	H	H	NHEt	H	CH
1-381	3,4-diF-Ph	H	H	H	NMe ₂	H	CH
1-382	3,4-diF-Ph	H	H	H	NEt ₂	H	CH
1-383	3,4-diF-Ph	H	H	H	NHCHO	H	CH
1-384	3,4-diF-Ph	H	H	H	NHCOMe	H	CH
1-385	3,4-diF-Ph	H	H	H	NHCOEt	H	CH
1-386	3,4-diF-Ph	H	H	H	NHCOOMe	H	CH
1-387	3,4-diF-Ph	H	H	H	NHCOOEt	H	CH
1-388	3,4-diF-Ph	H	H	H	NHSO ₂ Me	H	CH
1-389	3,4-diF-Ph	H	H	H	NHSO ₂ Et	H	CH
1-390	3,4-diF-Ph	H	H	H	H	Me	CH
1-391	3,4-diF-Ph	H	H	H	H	Et	CH
1-392	3,4-diF-Ph	F	H	H	H	H	CH
1-393	3,4-diF-Ph	Cl	H	H	H	H	CH

1-394	3,4-diF-Ph	Me	H	H	H	H	CH
1-395	3,4-diF-Ph	Et	H	H	H	H	CH
1-396	3,4-diF-Ph	OMe	H	H	H	H	CH
1-397	3,4-diF-Ph	OEt	H	H	H	H	CH
1-398	3,4-diF-Ph	SMe	H	H	H	H	CH
1-399	3,4-diF-Ph	SOMe	H	H	H	H	CH
1-400	3,4-diF-Ph	SO ₂ Me	H	H	H	H	CH
1-401	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	H	H	CH
1-402	3,4-diF-Ph	NHMe	H	H	H	H	CH
1-403	3,4-diF-Ph	NMe ₂	H	H	H	H	CH
1-404	3,4-diF-Ph	NHEt	H	H	H	H	CH
1-405	3,4-diF-Ph	NHPr ⁱ	H	H	H	H	CH
1-406	3,4-diF-Ph	NHCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	CH
1-407	3,4-diF-Ph	NHPr ^c	H	H	H	H	CH
1-408	3,4-diF-Ph	NHCHO	H	H	H	H	CH
1-409	3,4-diF-Ph	NHCOMe	H	H	H	H	CH
1-410	3,4-diF-Ph	NHCOEt	H	H	H	H	CH
1-411	3,4-diF-Ph	NHCOPr	H	H	H	H	CH
1-412	3,4-diF-Ph	NHCOOMe	H	H	H	H	CH
1-413	3,4-diF-Ph	NHCOOEt	H	H	H	H	CH
1-414	3,4-diF-Ph	NHSO ₂ Me	H	H	H	H	CH
1-415	3,4-diF-Ph	NHSO ₂ Et	H	H	H	H	CH
1-416	3,4-diF-Ph	NHBn	H	H	H	H	CH
1-417	3,4-diF-Ph	NH(4-FBn)	H	H	H	H	CH
1-418	3,4-diF-Ph	NH(α-Me-Bn)	H	H	H	H	CH
1-419	3,4-diF-Ph	NHCOPh	H	H	H	H	CH
1-420	3,4-diF-Ph	NH ₂	Me	H	H	H	CH
1-421	3,4-diF-Ph	NH ₂	NH ₂	H	H	H	CH
1-422	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	Me	H	H	CH
1-423	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	Me	H	CH
1-424	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	Me	Me	H	CH
1-425	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	H	CH
1-426	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	NHMe	H	CH
1-427	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	NHEt	H	CH
1-428	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	NMe ₂	H	CH
1-429	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	NHCOMe	H	CH

1-430	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	NHCOOMe	H	CH
1-431	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	NHSO ₂ Me	H	CH
1-432	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	H	Me	CH
1-433	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	Me	Me	CH
1-434	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	Me	CH
1-435	3,4-diF-Ph	H	H	H	H	H	N
1-436	3,4-diF-Ph	H	Me	H	H	H	N
1-437	3,4-diF-Ph	H	NH ₂	H	H	H	N
1-438	3,4-diF-Ph	H	H	Me	H	H	N
1-439	3,4-diF-Ph	H	H	H	Me	H	N
1-440	3,4-diF-Ph	H	H	H	NH ₂	H	N
1-441	3,4-diF-Ph	H	H	H	NHMe	H	N
1-442	3,4-diF-Ph	H	H	H	NMe ₂	H	N
1-443	3,4-diF-Ph	H	H	H	NHCOMe	H	N
1-444	3,4-diF-Ph	H	H	H	NHCOOMe	H	N
1-445	3,4-diF-Ph	H	H	H	NHSO ₂ Me	H	N
1-446	3,4-diF-Ph	H	H	H	H	Me	N
1-447	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	H	H	N
1-448	3,4-diF-Ph	NHMe	H	H	H	H	N
1-449	3,4-diF-Ph	NMe ₂	H	H	H	H	N
1-450	3,4-diF-Ph	NHEt	H	H	H	H	N
1-451	3,4-diF-Ph	NHPr ⁱ	H	H	H	H	N
1-452	3,4-diF-Ph	NHCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	N
1-453	3,4-diF-Ph	NHPr ^t	H	H	H	H	N
1-454	3,4-diF-Ph	NHCOMe	H	H	H	H	N
1-455	3,4-diF-Ph	NHCOOMe	H	H	H	H	N
1-456	3,4-diF-Ph	NHSO ₂ Me	H	H	H	H	N
1-457	3,4-diF-Ph	NH(4-FBn)	H	H	H	H	N
1-458	3,4-diF-Ph	NH(α -Me-Bn)	H	H	H	H	N
1-459	3,4-diF-Ph	NHCOPh	H	H	H	H	N
1-460	3,4-diF-Ph	NH ₂	Me	H	H	H	N
1-461	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	Me	H	H	N
1-462	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	Me	H	N
1-463	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	H	N
1-464	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	H	Me	N
1-465	3,4-diCl-Ph	H	H	H	H	H	CH

1-466	3,4-diCl-Ph	H	Me	H	H	H	CH
1-467	3,4-diCl-Ph	H	NH ₂	H	H	H	CH
1-468	3,4-diCl-Ph	H	H	Me	H	H	CH
1-469	3,4-diCl-Ph	H	H	H	Me	H	CH
1-470	3,4-diCl-Ph	H	H	H	NH ₂	H	CH
1-471	3,4-diCl-Ph	H	H	H	NHMe	H	CH
1-472	3,4-diCl-Ph	H	H	H	NMe ₂	H	CH
1-473	3,4-diCl-Ph	H	H	H	NHCOMe	H	CH
1-474	3,4-diCl-Ph	H	H	H	NHCOOMe	H	CH
1-475	3,4-diCl-Ph	H	H	H	NHSO ₂ Me	H	CH
1-476	3,4-diCl-Ph	H	H	H	H	Me	CH
1-477	3,4-diCl-Ph	F	H	H	H	H	CH
1-478	3,4-diCl-Ph	Cl	H	H	H	H	CH
1-479	3,4-diCl-Ph	Me	H	H	H	H	CH
1-480	3,4-diCl-Ph	OMe	H	H	H	H	CH
1-481	3,4-diCl-Ph	SMe	H	H	H	H	CH
1-482	3,4-diCl-Ph	SOMe	H	H	H	H	CH
1-483	3,4-diCl-Ph	SO ₂ Me	H	H	H	H	CH
1-484	3,4-diCl-Ph	NH ₂	H	H	H	H	CH
1-485	3,4-diCl-Ph	NHMe	H	H	H	H	CH
1-486	3,4-diCl-Ph	NMe ₂	H	H	H	H	CH
1-487	3,4-diCl-Ph	NHEt	H	H	H	H	CH
1-488	3,4-diCl-Ph	NHPr ⁱ	H	H	H	H	CH
1-489	3,4-diCl-Ph	NHCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	CH
1-490	3,4-diCl-Ph	NHPr ^t	H	H	H	H	CH
1-491	3,4-diCl-Ph	NHCOMe	H	H	H	H	CH
1-492	3,4-diCl-Ph	NHCOOMe	H	H	H	H	CH
1-493	3,4-diCl-Ph	NHSO ₂ Me	H	H	H	H	CH
1-494	3,4-diCl-Ph	NH(4-FBn)	H	H	H	H	CH
1-495	3,4-diCl-Ph	NH(α-Me-Bn)	H	H	H	H	CH
1-496	3,4-diCl-Ph	NHCOPh	H	H	H	H	CH
1-497	3,4-diCl-Ph	NH ₂	Me	H	H	H	CH
1-498	3,4-diCl-Ph	NH ₂	NH ₂	H	H	H	CH
1-499	3,4-diCl-Ph	NH ₂	H	Me	H	H	CH
1-500	3,4-diCl-Ph	NH ₂	H	H	Me	H	CH
1-501	3,4-diCl-Ph	NH ₂	H	Me	Me	H	CH

1-502	3,4-diCl-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	H	CH
1-503	3,4-diCl-Ph	NH ₂	H	H	NHMe	H	CH
1-504	3,4-diCl-Ph	NH ₂	H	H	NMe ₂	H	CH
1-505	3,4-diCl-Ph	NH ₂	H	H	NHCOMe	H	CH
1-506	3,4-diCl-Ph	NH ₂	H	H	NHCOOMe	H	CH
1-507	3,4-diCl-Ph	NH ₂	H	H	NHSO ₂ Me	H	CH
1-508	3,4-diCl-Ph	NH ₂	H	H	H	Me	CH
1-509	3,4-diCl-Ph	NH ₂	H	H	Me	Me	CH
1-510	3,4-diCl-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	Me	CH
1-511	3,4-diCl-Ph	H	H	H	H	H	N
1-512	3,4-diCl-Ph	H	NH ₂	H	H	H	N
1-513	3,4-diCl-Ph	H	H	H	Me	H	N
1-514	3,4-diCl-Ph	H	H	H	NH ₂	H	N
1-515	3,4-diCl-Ph	H	H	H	NHMe	H	N
1-516	3,4-diCl-Ph	H	H	H	H	Me	N
1-517	3,4-diCl-Ph	NH ₂	H	H	H	H	N
1-518	3,4-diCl-Ph	NHMe	H	H	H	H	N
1-519	3,4-diCl-Ph	NMe ₂	H	H	H	H	N
1-520	3,4-diCl-Ph	NHEt	H	H	H	H	N
1-521	3,4-diCl-Ph	NHPr ⁱ	H	H	H	H	N
1-522	3,4-diCl-Ph	NHCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	N
1-523	3,4-diCl-Ph	NHPr ^r	H	H	H	H	N
1-524	3,4-diCl-Ph	NHCOMe	H	H	H	H	N
1-525	3,4-diCl-Ph	NHCOOMe	H	H	H	H	N
1-526	3,4-diCl-Ph	NHSO ₂ Me	H	H	H	H	N
1-527	3,4-diCl-Ph	NH(4-FBn)	H	H	H	H	N
1-528	3,4-diCl-Ph	NH(α-Me-Bn)	H	H	H	H	N
1-529	3,4-diCl-Ph	NHCOPh	H	H	H	H	N
1-530	3,4-diCl-Ph	NH ₂	Me	H	H	H	N
1-531	3,4-diCl-Ph	NH ₂	H	Me	H	H	N
1-532	3,4-diCl-Ph	NH ₂	H	H	Me	H	N
1-533	3,4-diCl-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	H	N
1-534	3,4-diCl-Ph	NH ₂	H	H	H	Me	N
1-535	3-Cl-4-F-Ph	H	H	H	H	H	CH
1-536	3-Cl-4-F-Ph	NH ₂	H	H	H	H	CH
1-537	3-Cl-4-F-Ph	NHMe	H	H	H	H	CH

1-538	3-Cl-4-F-Ph	NMe ₂	H	H	H	H	CH
1-539	3-Cl-4-F-Ph	NHEt	H	H	H	H	CH
1-540	3-Cl-4-F-Ph	NHCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	CH
1-541	3-Cl-4-F-Ph	NHPr ^r	H	H	H	H	CH
1-542	3-Cl-4-F-Ph	NHCOMe	H	H	H	H	CH
1-543	3-Cl-4-F-Ph	NHCOOMe	H	H	H	H	CH
1-544	3-Cl-4-F-Ph	NHSO ₂ Me	H	H	H	H	CH
1-545	3-Cl-4-F-Ph	NH(4-FBn)	H	H	H	H	CH
1-546	3-Cl-4-F-Ph	NH(α-Me-Bn)	H	H	H	H	CH
1-547	3-Cl-4-F-Ph	NHCOPh	H	H	H	H	CH
1-548	3-Cl-4-F-Ph	NH ₂	Me	H	H	H	CH
1-549	3-Cl-4-F-Ph	NH ₂	NH ₂	H	H	H	CH
1-550	3-Cl-4-F-Ph	NH ₂	H	Me	H	H	CH
1-551	3-Cl-4-F-Ph	NH ₂	H	H	Me	H	CH
1-552	3-Cl-4-F-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	H	CH
1-553	3-Cl-4-F-Ph	NH ₂	H	H	NHMe	H	CH
1-554	3-Cl-4-F-Ph	NH ₂	H	H	NMe ₂	H	CH
1-555	3-Cl-4-F-Ph	NH ₂	H	H	NHCOMe	H	CH
1-556	3-Cl-4-F-Ph	NH ₂	H	H	NHCOOMe	H	CH
1-557	3-Cl-4-F-Ph	NH ₂	H	H	NHSO ₂ Me	H	CH
1-558	3-Cl-4-F-Ph	NH ₂	H	H	H	Me	CH
1-559	3-Cl-4-F-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	Me	CH
1-560	3-Cl-4-F-Ph	H	H	H	H	H	N
1-561	3-Cl-4-F-Ph	NH ₂	H	H	H	H	N
1-562	3-Cl-4-F-Ph	NHMe	H	H	H	H	N
1-563	3-Cl-4-F-Ph	NMe ₂	H	H	H	H	N
1-564	3-Cl-4-F-Ph	NHEt	H	H	H	H	N
1-565	3-Cl-4-F-Ph	NHPr ^r	H	H	H	H	N
1-566	3-Cl-4-F-Ph	NHCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	N
1-567	3-Cl-4-F-Ph	NHPr ^r	H	H	H	H	N
1-568	3-Cl-4-F-Ph	NHCOMe	H	H	H	H	N
1-569	3-Cl-4-F-Ph	NHCOOMe	H	H	H	H	N
1-570	3-Cl-4-F-Ph	NHSO ₂ Me	H	H	H	H	N
1-571	3-Cl-4-F-Ph	NH(4-FBn)	H	H	H	H	N
1-572	3-Cl-4-F-Ph	NH(α-Me-Bn)	H	H	H	H	N
1-573	3-Cl-4-F-Ph	NHCOPh	H	H	H	H	N

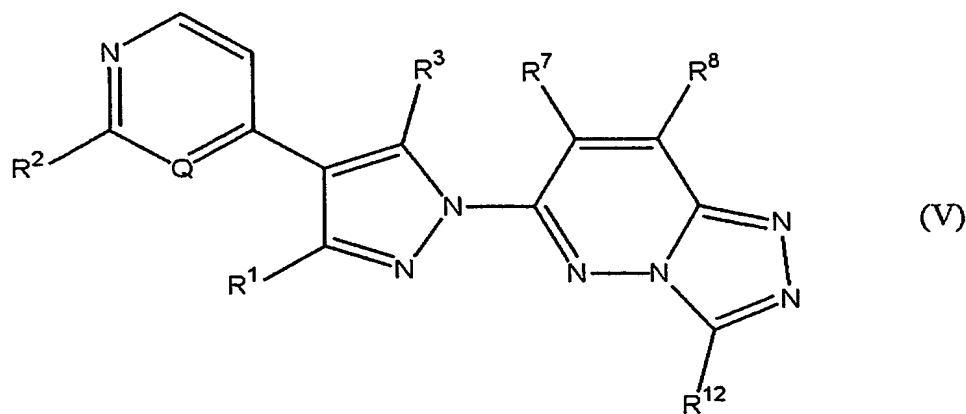
1-574	3-Cl-4-F-Ph	NH ₂	H	H	Me	H	N
1-575	3-Cl-4-F-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	H	N
1-576	4-Cl-3-F-Ph	H	H	H	H	H	CH
1-577	4-Cl-3-F-Ph	NH ₂	H	H	H	H	CH
1-578	4-Cl-3-F-Ph	NHMe	H	H	H	H	CH
1-579	4-Cl-3-F-Ph	NMe ₂	H	H	H	H	CH
1-580	4-Cl-3-F-Ph	NHEt	H	H	H	H	CH
1-581	4-Cl-3-F-Ph	NHCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	CH
1-582	4-Cl-3-F-Ph	NHPr ^c	H	H	H	H	CH
1-583	4-Cl-3-F-Ph	NHCOMe	H	H	H	H	CH
1-584	4-Cl-3-F-Ph	NHCOOMe	H	H	H	H	CH
1-585	4-Cl-3-F-Ph	NHSO ₂ Me	H	H	H	H	CH
1-586	4-Cl-3-F-Ph	NH(4-FBn)	H	H	H	H	CH
1-587	4-Cl-3-F-Ph	NH(α-Me-Bn)	H	H	H	H	CH
1-588	4-Cl-3-F-Ph	NHCOPh	H	H	H	H	CH
1-589	4-Cl-3-F-Ph	NH ₂	Me	H	H	H	CH
1-590	4-Cl-3-F-Ph	NH ₂	NH ₂	H	H	H	CH
1-591	4-Cl-3-F-Ph	NH ₂	H	Me	H	H	CH
1-592	4-Cl-3-F-Ph	NH ₂	H	H	Me	H	CH
1-593	4-Cl-3-F-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	H	CH
1-594	4-Cl-3-F-Ph	NH ₂	H	H	NHMe	H	CH
1-595	4-Cl-3-F-Ph	NH ₂	H	H	NMe ₂	H	CH
1-596	4-Cl-3-F-Ph	NH ₂	H	H	NHCOMe	H	CH
1-597	4-Cl-3-F-Ph	NH ₂	H	H	NHCOOMe	H	CH
1-598	4-Cl-3-F-Ph	NH ₂	H	H	NHSO ₂ Me	H	CH
1-599	4-Cl-3-F-Ph	NH ₂	H	H	H	Me	CH
1-600	4-Cl-3-F-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	Me	CH
1-601	4-Cl-3-F-Ph	H	H	H	H	H	N
1-602	4-Cl-3-F-Ph	NH ₂	H	H	H	H	N
1-603	4-Cl-3-F-Ph	NHMe	H	H	H	H	N
1-604	4-Cl-3-F-Ph	NMe ₂	H	H	H	H	N
1-605	4-Cl-3-F-Ph	NHEt	H	H	H	H	N
1-606	4-Cl-3-F-Ph	NHPr ^c	H	H	H	H	N
1-607	4-Cl-3-F-Ph	NHCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	N
1-608	4-Cl-3-F-Ph	NHPr ^c	H	H	H	H	N
1-609	4-Cl-3-F-Ph	NHCOMe	H	H	H	H	N

1-610	4-Cl-3-F-Ph	NHCOOMe	H	H	H	H	N
1-611	4-Cl-3-F-Ph	NHSO ₂ Me	H	H	H	H	N
1-612	4-Cl-3-F-Ph	NH(4-FBn)	H	H	H	H	N
1-613	4-Cl-3-F-Ph	NH(α -Me-Bn)	H	H	H	H	N
1-614	4-Cl-3-F-Ph	NHCOPh	H	H	H	H	N
1-615	4-Cl-3-F-Ph	NH ₂	H	H	Me	H	N
1-616	4-Cl-3-F-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	H	N
1-617	3-CF ₃ -Ph	H	H	H	H	H	CH
1-618	3-CF ₃ -Ph	NH ₂	H	H	H	H	CH
1-619	3-CF ₃ -Ph	NHMe	H	H	H	H	CH
1-620	3-CF ₃ -Ph	NMe ₂	H	H	H	H	CH
1-621	3-CF ₃ -Ph	NHEt	H	H	H	H	CH
1-622	3-CF ₃ -Ph	NHCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	CH
1-623	3-CF ₃ -Ph	NHPr	H	H	H	H	CH
1-624	3-CF ₃ -Ph	NHCOMe	H	H	H	H	CH
1-625	3-CF ₃ -Ph	NHCOOMe	H	H	H	H	CH
1-626	3-CF ₃ -Ph	NHSO ₂ Me	H	H	H	H	CH
1-627	3-CF ₃ -Ph	NH(4-FBn)	H	H	H	H	CH
1-628	3-CF ₃ -Ph	NH(α -Me-Bn)	H	H	H	H	CH
1-629	3-CF ₃ -Ph	NHCOPh	H	H	H	H	CH
1-630	3-CF ₃ -Ph	NH ₂	Me	H	H	H	CH
1-631	3-CF ₃ -Ph	NH ₂	NH ₂	H	H	H	CH
1-632	3-CF ₃ -Ph	NH ₂	H	Me	H	H	CH
1-633	3-CF ₃ -Ph	NH ₂	H	H	Me	H	CH
1-634	3-CF ₃ -Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	H	CH
1-635	3-CF ₃ -Ph	NH ₂	H	H	NHMe	H	CH
1-636	3-CF ₃ -Ph	NH ₂	H	H	NMe ₂	H	CH
1-637	3-CF ₃ -Ph	NH ₂	H	H	NHCOMe	H	CH
1-638	3-CF ₃ -Ph	NH ₂	H	H	NHCOOMe	H	CH
1-639	3-CF ₃ -Ph	NH ₂	H	H	NHSO ₂ Me	H	CH
1-640	3-CF ₃ -Ph	NH ₂	H	H	H	Me	CH
1-641	3-CF ₃ -Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	Me	CH
1-642	3-CF ₃ -Ph	H	H	H	H	H	N
1-643	3-CF ₃ -Ph	NH ₂	H	H	H	H	N
1-644	3-CF ₃ -Ph	NHMe	H	H	H	H	N
1-645	3-CF ₃ -Ph	NMe ₂	H	H	H	H	N

1-646	3-CF ₃ -Ph	NHEt	H	H	H	H	N
1-647	3-CF ₃ -Ph	NHPr ^t	H	H	H	H	N
1-648	3-CF ₃ -Ph	NHCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	N
1-649	3-CF ₃ -Ph	NHPr ⁱ	H	H	H	H	N
1-650	3-CF ₃ -Ph	NHCOMe	H	H	H	H	N
1-651	3-CF ₃ -Ph	NHCOOMe	H	H	H	H	N
1-652	3-CF ₃ -Ph	NHSO ₂ Me	H	H	H	H	N
1-653	3-CF ₃ -Ph	NH(4-FBn)	H	H	H	H	N
1-654	3-CF ₃ -Ph	NH(α-Me-Bn)	H	H	H	H	N
1-655	3-CF ₃ -Ph	NHCOPh	H	H	H	H	N
1-656	3-CF ₃ -Ph	NH ₂	H	H	Me	H	N
1-657	3-CF ₃ -Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	H	N

【 0 0 6 3 】

【 化 8 】



【 0 0 6 4 】

【表 2】

化合物 No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁷	R ⁸	R ¹²	Q
2-1	Ph	H	H	H	H	H	CH
2-2	Ph	Me	H	H	H	H	CH
2-3	Ph	OMe	H	H	H	H	CH
2-4	Ph	SMe	H	H	H	H	CH
2-5	Ph	NH ₂	H	H	H	H	CH
2-6	Ph	NHMe	H	H	H	H	CH
2-7	Ph	NMe ₂	H	H	H	H	CH
2-8	Ph	NHEt	H	H	H	H	CH
2-9	Ph	NHPr ^d	H	H	H	H	CH
2-10	Ph	NHCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	CH
2-11	Ph	NHPr ^e	H	H	H	H	CH
2-12	Ph	NHCOMe	H	H	H	H	CH
2-13	Ph	NHCOOMe	H	H	H	H	CH
2-14	Ph	NHSO ₂ Me	H	H	H	H	CH
2-15	Ph	NH(α -Me-Bn)	H	H	H	H	CH
2-16	Ph	NHCOPh	H	H	H	H	CH
2-17	Ph	NH ₂	Me	H	H	H	CH
2-18	Ph	NH ₂	NH ₂	H	H	H	CH
2-19	Ph	NH ₂	H	Me	H	H	CH
2-20	Ph	NH ₂	H	H	Me	H	CH
2-21	Ph	NH ₂	H	Me	Me	H	CH
2-22	Ph	NH ₃	H	H	NH ₂	H	CH
2-23	Ph	NH ₂	H	H	NHMe	H	CH
2-24	Ph	NH ₂	H	H	NMe ₂	H	CH
2-25	Ph	NH ₂	H	H	H	Me	CH
2-26	Ph	NH ₂	H	H	H	CF ₃	CH
2-27	Ph	NH ₂	H	H	H	CH ₂ CF ₃	CH
2-28	Ph	NH ₂	H	H	H	NH ₂	CH
2-29	Ph	NH ₂	H	H	H	NHMe	CH
2-30	Ph	NH ₂	H	H	H	NMe ₂	CH
2-31	Ph	NH ₂	H	H	H	NHCOMe	CH
2-32	Ph	NH ₂	H	H	H	NHCOOMe	CH
2-33	Ph	NH ₂	H	H	H	NHSO ₂ Me	CH
2-34	Ph	NH ₂	H	H	Me	Me	CH
2-35	Ph	NH ₂	H	H	Me	NH ₂	CH

2-36	Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	Me	CH
2-37	Ph	H	H	H	H	H	N
2-38	Ph	NH ₂	H	H	H	H	N
2-39	Ph	NHMe	H	H	H	H	N
2-40	Ph	NMe ₂	H	H	H	H	N
2-41	Ph	NHEt	H	H	H	H	N
2-42	Ph	NEt ₂	H	H	H	H	N
2-43	Ph	NHPr ⁱ	H	H	H	H	N
2-44	Ph	NHCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	N
2-45	Ph	NHPr ^t	H	H	H	H	N
2-46	Ph	NHCOMe	H	H	H	H	N
2-47	Ph	NHCOOMe	H	H	H	H	N
2-48	Ph	NHSO ₂ Me	H	H	H	H	N
2-49	Ph	NH(4-FBn)	H	H	H	H	N
2-50	Ph	NH(α-Me-Bn)	H	H	H	H	N
2-51	Ph	NHCOPh	H	H	H	H	N
2-52	Ph	NH ₂	H	H	Me	H	N
2-53	Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	H	N
2-54	Ph	NH ₂	H	H	NHMe	H	N
2-55	Ph	NH ₂	H	H	NMe ₂	H	N
2-56	Ph	NH ₂	H	H	H	Me	N
2-57	Ph	NH ₂	H	H	H	NH ₂	N
2-58	Ph	NH ₂	H	H	H	NHMe	N
2-59	Ph	NH ₂	H	H	H	NMe ₂	N
2-60	4-F-Ph	H	H	H	H	H	CH
2-61	4-F-Ph	H	Me	H	H	H	CH
2-62	4-F-Ph	H	NH ₂	H	H	H	CH
2-63	4-F-Ph	H	H	Me	H	H	CH
2-64	4-F-Ph	H	H	H	Me	H	CH
2-65	4-F-Ph	H	H	H	NH ₂	H	CH
2-66	4-F-Ph	H	H	H	NHMe	H	CH
2-67	4-F-Ph	H	H	H	NMe ₂	H	CH
2-68	4-F-Ph	H	H	H	NHCOMe	H	CH
2-69	4-F-Ph	H	H	H	NHCOOMe	H	CH
2-70	4-F-Ph	H	H	H	NHSO ₂ Me	H	CH
2-71	4-F-Ph	H	H	H	H	Me	CH

2-72	4-F-Ph	H	H	H	H	CF ₃	CH
2-73	4-F-Ph	H	H	H	H	NH ₂	CH
2-74	4-F-Ph	H	H	H	H	NHMe	CH
2-75	4-F-Ph	H	H	H	H	NMe ₂	CH
2-76	4-F-Ph	H	H	H	H	NHCOMe	CH
2-77	4-F-Ph	H	H	H	H	NHCOOMe	CH
2-78	4-F-Ph	H	H	H	H	NHSO ₂ Me	CH
2-79	4-F-Ph	H	H	H	Me	Me	CH
2-80	4-F-Ph	H	H	H	Me	NH ₂	CH
2-81	4-F-Ph	H	H	H	NH ₂	Me	CH
2-82	4-F-Ph	F	H	H	H	H	CH
2-83	4-F-Ph	Cl	H	H	H	H	CH
2-84	4-F-Ph	Me	H	H	H	H	CH
2-85	4-F-Ph	Et	H	H	H	H	CH
2-86	4-F-Ph	OMe	H	H	H	H	CH
2-87	4-F-Ph	OEt	H	H	H	H	CH
2-88	4-F-Ph	SMe	H	H	H	H	CH
2-89	4-F-Ph	SEt	H	H	H	H	CH
2-90	4-F-Ph	SOMe	H	H	H	H	CH
2-91	4-F-Ph	SOEt	H	H	H	H	CH
2-92	4-F-Ph	SO ₂ Me	H	H	H	H	CH
2-93	4-F-Ph	SO ₂ Et	H	H	H	H	CH
2-94	4-F-Ph	NH ₂	H	H	H	H	CH
2-95	4-F-Ph	NHMe	H	H	H	H	CH
2-96	4-F-Ph	NMe ₂	H	H	H	H	CH
2-97	4-F-Ph	NHEt	H	H	H	H	CH
2-98	4-F-Ph	NEt ₂	H	H	H	H	CH
2-99	4-F-Ph	NHPr	H	H	H	H	CH
2-100	4-F-Ph	NHPr ⁱ	H	H	H	H	CH
2-101	4-F-Ph	NHCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	CH
2-102	4-F-Ph	NHPr ^r	H	H	H	H	CH
2-103	4-F-Ph	NHHx ^r	H	H	H	H	CH
2-104	4-F-Ph	NHCHO	H	H	H	H	CH
2-105	4-F-Ph	NHCOMe	H	H	H	H	CH
2-106	4-F-Ph	NHCOEt	H	H	H	H	CH
2-107	4-F-Ph	NHCOPr	H	H	H	H	CH

2-108	4-F-Ph	NHCOOMe	H	H	H	H	CH
2-109	4-F-Ph	NHCOOEt	H	H	H	H	CH
2-110	4-F-Ph	NHCOOPr	H	H	H	H	CH
2-111	4-F-Ph	NHSO ₂ Me	H	H	H	H	CH
2-112	4-F-Ph	NHSO ₂ Et	H	H	H	H	CH
2-113	4-F-Ph	NHSO ₂ Pr	H	H	H	H	CH
2-114	4-F-Ph	NHBn	H	H	H	H	CH
2-115	4-F-Ph	NH(4-FBn)	H	H	H	H	CH
2-116	4-F-Ph	NH(α -Me-Bn)	H	H	H	H	CH
2-117	4-F-Ph	NHCOPh	H	H	H	H	CH
2-118	4-F-Ph	NH ₂	Me	H	H	H	CH
2-119	4-F-Ph	NH ₂	NH ₂	H	H	H	CH
2-120	4-F-Ph	NH ₂	H	Me	H	H	CH
2-121	4-F-Ph	NH ₂	H	H	Me	H	CH
2-122	4-F-Ph	NH ₂	H	Me	Me	H	CH
2-123	4-F-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	H	CH
2-124	4-F-Ph	NH ₂	H	H	NHMe	H	CH
2-125	4-F-Ph	NH ₂	H	H	NMe ₂	H	CH
2-126	4-F-Ph	NH ₂	H	H	NHCOMe	H	CH
2-127	4-F-Ph	NH ₂	H	H	NHCOOMe	H	CH
2-128	4-F-Ph	NH ₂	H	H	NHSO ₂ Me	H	CH
2-129	4-F-Ph	NH ₂	H	H	H	Me	CH
2-130	4-F-Ph	NH ₂	H	H	H	CF ₃	CH
2-131	4-F-Ph	NH ₂	H	H	H	CH ₂ CF ₃	CH
2-132	4-F-Ph	NH ₂	H	H	H	NH ₂	CH
2-133	4-F-Ph	NH ₂	H	H	H	NHMe	CH
2-134	4-F-Ph	NH ₂	H	H	H	NMe ₂	CH
2-135	4-F-Ph	NH ₂	H	H	H	NHCOMe	CH
2-136	4-F-Ph	NH ₂	H	H	H	NHCOOMe	CH
2-137	4-F-Ph	NH ₂	H	H	H	NHSO ₂ Me	CH
2-138	4-F-Ph	NH ₂	H	H	Me	Me	CH
2-139	4-F-Ph	NH ₂	H	H	Me	NH ₂	CH
2-140	4-F-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	Me	CH
2-141	4-F-Ph	NHMe	H	H	Me	H	CH
2-142	4-F-Ph	NHMe	H	H	NH ₂	H	CH
2-143	4-F-Ph	NHMe	H	H	H	Me	CH

2-144	4-F-Ph	NHMe	H	H	H	NH ₂	CH
2-145	4-F-Ph	H	H	H	H	H	N
2-146	4-F-Ph	H	NH ₂	H	H	H	N
2-147	4-F-Ph	H	H	H	Me	H	N
2-148	4-F-Ph	H	H	H	NH ₂	H	N
2-149	4-F-Ph	H	H	H	NHMe	H	N
2-150	4-F-Ph	H	H	H	NMe ₂	H	N
2-151	4-F-Ph	NH ₂	H	H	H	H	N
2-152	4-F-Ph	NHMe	H	H	H	H	N
2-153	4-F-Ph	NMe ₂	H	H	H	H	N
2-154	4-F-Ph	NHEt	H	H	H	H	N
2-155	4-F-Ph	NEt ₂	H	H	H	H	N
2-156	4-F-Ph	NHPr	H	H	H	H	N
2-157	4-F-Ph	NHPr ^d	H	H	H	H	N
2-158	4-F-Ph	NHCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	N
2-159	4-F-Ph	NHPr ^e	H	H	H	H	N
2-160	4-F-Ph	NHCOMe	H	H	H	H	N
2-161	4-F-Ph	NHCOEt	H	H	H	H	N
2-162	4-F-Ph	NHCOOMe	H	H	H	H	N
2-163	4-F-Ph	NHCOOEt	H	H	H	H	N
2-164	4-F-Ph	NHSO ₂ Me	H	H	H	H	N
2-165	4-F-Ph	NHSO ₂ Et	H	H	H	H	N
2-166	4-F-Ph	NH(4-FBn)	H	H	H	H	N
2-167	4-F-Ph	NH(α -Me-Bn)	H	H	H	H	N
2-168	4-F-Ph	NHCOPh	H	H	H	H	N
2-169	4-F-Ph	NH ₂	H	H	Me	H	N
2-170	4-F-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	H	N
2-171	4-F-Ph	NH ₂	H	H	NHMe	H	N
2-172	4-F-Ph	NH ₂	H	H	NMe ₂	H	N
2-173	4-F-Ph	NH ₂	H	H	H	Me	N
2-174	4-F-Ph	NH ₂	H	H	H	NH ₂	N
2-175	4-F-Ph	NH ₂	H	H	H	NHMe	N
2-176	4-F-Ph	NH ₂	H	H	H	NMe ₂	N
2-177	3-F-Ph	H	H	H	H	H	CH
2-178	3-F-Ph	H	NH ₂	H	H	H	CH
2-179	3-F-Ph	H	H	H	Me	H	CH

2-180	3-F-Ph	H	H	H	NH ₂	H	CH
2-181	3-F-Ph	H	H	H	NHMe	H	CH
2-182	3-F-Ph	H	H	H	NMe ₂	H	CH
2-183	3-F-Ph	H	H	H	H	Me	CH
2-184	3-F-Ph	H	H	H	H	CF ₃	CH
2-185	3-F-Ph	H	H	H	H	NH ₂	CH
2-186	3-F-Ph	H	H	H	H	NHMe	CH
2-187	3-F-Ph	H	H	H	H	NMe ₂	CH
2-188	3-F-Ph	H	H	H	H	NHCOMe	CH
2-189	3-F-Ph	H	H	H	H	NHCOOMe	CH
2-190	3-F-Ph	H	H	H	H	NHSO ₂ Me	CH
2-191	3-F-Ph	F	H	H	H	H	CH
2-192	3-F-Ph	Cl	H	H	H	H	CH
2-193	3-F-Ph	Me	H	H	H	H	CH
2-194	3-F-Ph	OMe	H	H	H	H	CH
2-195	3-F-Ph	SMe	H	H	H	H	CH
2-196	3-F-Ph	NH ₂	H	H	H	H	CH
2-197	3-F-Ph	NHMe	H	H	H	H	CH
2-198	3-F-Ph	NMe ₂	H	H	H	H	CH
2-199	3-F-Ph	NHEt	H	H	H	H	CH
2-200	3-F-Ph	NEt ₂	H	H	H	H	CH
2-201	3-F-Ph	NHPr ¹	H	H	H	H	CH
2-202	3-F-Ph	NHCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	CH
2-203	3-F-Ph	NHPr ²	H	H	H	H	CH
2-204	3-F-Ph	NHCHO	H	H	H	H	CH
2-205	3-F-Ph	NHCOMe	H	H	H	H	CH
2-206	3-F-Ph	NHCOEt	H	H	H	H	CH
2-207	3-F-Ph	NHCOOMe	H	H	H	H	CH
2-208	3-F-Ph	NHCOOEt	H	H	H	H	CH
2-209	3-F-Ph	NHSO ₂ Me	H	H	H	H	CH
2-210	3-F-Ph	NHSO ₂ Et	H	H	H	H	CH
2-211	3-F-Ph	NH(4-FBn)	H	H	H	H	CH
2-212	3-F-Ph	NH(α-Me-Bn)	H	H	H	H	CH
2-213	3-F-Ph	NHCOPh	H	H	H	H	CH
2-214	3-F-Ph	NH ₂	Me	H	H	H	CH
2-215	3-F-Ph	NH ₂	NH ₂	H	H	H	CH

2-216	3-F-Ph	NH ₂	H	Me	H	H	CH
2-217	3-F-Ph	NH ₂	H	H	Me	H	CH
2-218	3-F-Ph	NH ₂	H	Me	Me	H	CH
2-219	3-F-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	H	CH
2-220	3-F-Ph	NH ₂	H	H	NHMe	H	CH
2-221	3-F-Ph	NH ₂	H	H	NMe ₂	H	CH
2-222	3-F-Ph	NH ₂	H	H	NHCOMe	H	CH
2-223	3-F-Ph	NH ₂	H	H	NHCOOMe	H	CH
2-224	3-F-Ph	NH ₂	H	H	NHSO ₂ Me	H	CH
2-225	3-F-Ph	NH ₂	H	H	H	Me	CH
2-226	3-F-Ph	NH ₂	H	H	H	CF ₃	CH
2-227	3-F-Ph	NH ₂	H	H	H	CH ₂ CF ₃	CH
2-228	3-F-Ph	NH ₂	H	H	H	NH ₂	CH
2-229	3-F-Ph	NH ₂	H	H	H	NHMe	CH
2-230	3-F-Ph	NH ₂	H	H	H	NMe ₂	CH
2-231	3-F-Ph	NH ₂	H	H	H	NHCOMe	CH
2-232	3-F-Ph	NH ₂	H	H	H	NHCOOMe	CH
2-233	3-F-Ph	NH ₂	H	H	H	NHSO ₂ Me	CH
2-234	3-F-Ph	NH ₂	H	H	Me	Me	CH
2-235	3-F-Ph	NH ₂	H	H	Me	NH ₂	CH
2-236	3-F-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	Me	CH
2-237	3-F-Ph	H	H	H	H	H	N
2-238	3-F-Ph	H	NH ₂	H	H	H	N
2-239	3-F-Ph	H	H	H	Me	H	N
2-240	3-F-Ph	H	H	H	NH ₂	H	N
2-241	3-F-Ph	H	H	H	NHMe	H	N
2-242	3-F-Ph	H	H	H	NMe ₂	H	N
2-243	3-F-Ph	NH ₂	H	H	H	H	N
2-244	3-F-Ph	NHMe	H	H	H	H	N
2-245	3-F-Ph	NMe ₂	H	H	H	H	N
2-246	3-F-Ph	NHEt	H	H	H	H	N
2-247	3-F-Ph	NHPr ^d	H	H	H	H	N
2-248	3-F-Ph	NHCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	N
2-249	3-F-Ph	NHPr ^e	H	H	H	H	N
2-250	3-F-Ph	NHCOMe	H	H	H	H	N
2-251	3-F-Ph	NHCOEt	H	H	H	H	N

2-252	3-F-Ph	NHCOOMe	H	H	H	H	N
2-253	3-F-Ph	NHSO ₂ Me	H	H	H	H	N
2-254	3-F-Ph	NH(α -Me-Bn)	H	H	H	H	N
2-255	3-F-Ph	NHCOPh	H	H	H	H	N
2-256	3-F-Ph	NH ₂	H	H	Me	H	N
2-257	3-F-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	H	N
2-258	3-F-Ph	NH ₂	H	H	NHMe	H	N
2-259	3-F-Ph	NH ₂	H	H	NMe ₂	H	N
2-260	3-F-Ph	NH ₂	H	H	H	Me	N
2-261	3-F-Ph	NH ₂	H	H	H	NH ₂	N
2-262	3-F-Ph	NH ₂	H	H	H	NHMe	N
2-263	3-F-Ph	NH ₂	H	H	H	NMe ₂	N
2-264	4-Cl-Ph	H	H	H	H	H	CH
2-265	4-Cl-Ph	H	NH ₂	H	H	H	CH
2-266	4-Cl-Ph	H	H	H	Me	H	CH
2-267	4-Cl-Ph	H	H	H	NH ₂	H	CH
2-268	4-Cl-Ph	H	H	H	NHMe	H	CH
2-269	4-Cl-Ph	H	H	H	NMe ₂	H	CH
2-270	4-Cl-Ph	H	H	H	NHCOMe	H	CH
2-271	4-Cl-Ph	H	H	H	NHCOOMe	H	CH
2-272	4-Cl-Ph	H	H	H	NHSO ₂ Me	H	CH
2-273	4-Cl-Ph	H	H	H	H	Me	CH
2-274	4-Cl-Ph	H	H	H	H	CF ₃	CH
2-275	4-Cl-Ph	H	H	H	H	NH ₂	CH
2-276	4-Cl-Ph	H	H	H	H	NHMe	CH
2-277	4-Cl-Ph	H	H	H	H	NMe ₂	CH
2-278	4-Cl-Ph	H	H	H	H	NHCOMe	CH
2-279	4-Cl-Ph	H	H	H	H	NHCOOMe	CH
2-280	4-Cl-Ph	H	H	H	H	NHSO ₂ Me	CH
2-281	4-Cl-Ph	F	H	H	H	H	CH
2-282	4-Cl-Ph	Cl	H	H	H	H	CH
2-283	4-Cl-Ph	Me	H	H	H	H	CH
2-284	4-Cl-Ph	OMe	H	H	H	H	CH
2-285	4-Cl-Ph	OEt	H	H	H	H	CH
2-286	4-Cl-Ph	SMe	H	H	H	H	CH
2-287	4-Cl-Ph	NH ₂	H	H	H	H	CH

2-288	4-Cl-Ph	NHMe	H	H	H	H	CH
2-289	4-Cl-Ph	NMe ₂	H	H	H	H	CH
2-290	4-Cl-Ph	NHEt	H	H	H	H	CH
2-291	4-Cl-Ph	NEt ₂	H	H	H	H	CH
2-292	4-Cl-Ph	NHPr	H	H	H	H	CH
2-293	4-Cl-Ph	NHPr ¹	H	H	H	H	CH
2-294	4-Cl-Ph	NHCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	CH
2-295	4-Cl-Ph	NHPr ^c	H	H	H	H	CH
2-296	4-Cl-Ph	NHHx ^c	H	H	H	H	CH
2-297	4-Cl-Ph	NHCHO	H	H	H	H	CH
2-298	4-Cl-Ph	NHCOMe	H	H	H	H	CH
2-299	4-Cl-Ph	NHCOEt	H	H	H	H	CH
2-300	4-Cl-Ph	NHCOPr	H	H	H	H	CH
2-301	4-Cl-Ph	NHCOOMe	H	H	H	H	CH
2-302	4-Cl-Ph	NHCOOEt	H	H	H	H	CH
2-303	4-Cl-Ph	NHCOOPr	H	H	H	H	CH
2-304	4-Cl-Ph	NHSO ₂ Me	H	H	H	H	CH
2-305	4-Cl-Ph	NHSO ₂ Et	H	H	H	H	CH
2-306	4-Cl-Ph	NHBn	H	H	H	H	CH
2-307	4-Cl-Ph	NH(4-FBn)	H	H	H	H	CH
2-308	4-Cl-Ph	NH(α-Me-Bn)	H	H	H	H	CH
2-309	4-Cl-Ph	NHCOPh	H	H	H	H	CH
2-310	4-Cl-Ph	NH ₂	Me	H	H	H	CH
2-311	4-Cl-Ph	NH ₂	NH ₂	H	H	H	CH
2-312	4-Cl-Ph	NH ₂	H	Me	H	H	CH
2-313	4-Cl-Ph	NH ₂	H	H	Me	H	CH
2-314	4-Cl-Ph	NH ₂	H	Me	Me	H	CH
2-315	4-Cl-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	H	CH
2-316	4-Cl-Ph	NH ₂	H	H	NHMe	H	CH
2-317	4-Cl-Ph	NH ₂	H	H	NMe ₂	H	CH
2-318	4-Cl-Ph	NH ₂	H	H	NHCOMe	H	CH
2-319	4-Cl-Ph	NH ₂	H	H	NHCOOMe	H	CH
2-320	4-Cl-Ph	NH ₂	H	H	NHSO ₂ Me	H	CH
2-321	4-Cl-Ph	NH ₂	H	H	H	Me	CH
2-322	4-Cl-Ph	NH ₂	H	H	H	CF ₃	CH
2-323	4-Cl-Ph	NH ₂	H	H	H	CH ₂ CF ₃	CH

2-324	4-Cl-Ph	NH ₂	H	H	H	NH ₂	CH
2-325	4-Cl-Ph	NH ₂	H	H	H	NHMe	CH
2-326	4-Cl-Ph	NH ₂	H	H	H	NMe ₂	CH
2-327	4-Cl-Ph	NH ₂	H	H	H	NHCOMe	CH
2-328	4-Cl-Ph	NH ₂	H	H	H	NHCOOMe	CH
2-329	4-Cl-Ph	NH ₂	H	H	H	NHSO ₂ Me	CH
2-330	4-Cl-Ph	NH ₂	H	H	Me	Me	CH
2-331	4-Cl-Ph	NH ₂	H	H	Me	NH ₂	CH
2-332	4-Cl-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	Me	CH
2-333	4-Cl-Ph	NHMe	H	H	Me	H	CH
2-334	4-Cl-Ph	NHMe	H	H	NH ₂	H	CH
2-335	4-Cl-Ph	NHMe	H	H	H	Me	CH
2-336	4-Cl-Ph	NHMe	H	H	H	NH ₂	CH
2-337	4-Cl-Ph	H	H	H	H	H	N
2-338	4-Cl-Ph	H	NH ₂	H	H	H	N
2-339	4-Cl-Ph	H	H	H	Me	H	N
2-340	4-Cl-Ph	H	H	H	NH ₂	H	N
2-341	4-Cl-Ph	H	H	H	NHMe	H	N
2-342	4-Cl-Ph	H	H	H	NMe ₂	H	N
2-343	4-Cl-Ph	NH ₂	H	H	H	H	N
2-344	4-Cl-Ph	NHMe	H	H	H	H	N
2-345	4-Cl-Ph	NMe ₂	H	H	H	H	N
2-346	4-Cl-Ph	NHEt	H	H	H	H	N
2-347	4-Cl-Ph	NEt ₂	H	H	H	H	N
2-348	4-Cl-Ph	NHPr ⁱ	H	H	H	H	N
2-349	4-Cl-Ph	NHCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	N
2-350	4-Cl-Ph	NHPr ^r	H	H	H	H	N
2-351	4-Cl-Ph	NHCOMe	H	H	H	H	N
2-352	4-Cl-Ph	NHCOEt	H	H	H	H	N
2-353	4-Cl-Ph	NHCOOMe	H	H	H	H	N
2-354	4-Cl-Ph	NHSO ₂ Me	H	H	H	H	N
2-355	4-Cl-Ph	NH(4-FBn)	H	H	H	H	N
2-356	4-Cl-Ph	NH(α-Me-Bn)	H	H	H	H	N
2-357	4-Cl-Ph	NHCOPh	H	H	H	H	N
2-358	4-Cl-Ph	NH ₂	H	H	Me	H	N
2-359	4-Cl-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	H	N

2-360	4-Cl-Ph	NH ₂	H	H	NHMe	H	N
2-361	4-Cl-Ph	NH ₂	H	H	NMe ₂	H	N
2-362	4-Cl-Ph	NH ₂	H	H	H	Me	N
2-363	4-Cl-Ph	NH ₂	H	H	H	NH ₂	N
2-364	4-Cl-Ph	NH ₂	H	H	H	NHMe	N
2-365	4-Cl-Ph	NH ₂	H	H	H	NMe ₂	N
2-366	3-Cl-Ph	H	H	H	H	H	CH
2-367	3-Cl-Ph	H	NH ₂	H	H	H	CH
2-368	3-Cl-Ph	H	H	H	Me	H	CH
2-369	3-Cl-Ph	H	H	H	NH ₂	H	CH
2-370	3-Cl-Ph	H	H	H	NHMe	H	CH
2-371	3-Cl-Ph	H	H	H	NMe ₂	H	CH
2-372	3-Cl-Ph	H	H	H	H	Me	CH
2-373	3-Cl-Ph	H	H	H	H	CF ₃	CH
2-374	3-Cl-Ph	H	H	H	H	NH ₂	CH
2-375	3-Cl-Ph	H	H	H	H	NHMe	CH
2-376	3-Cl-Ph	H	H	H	H	NMe ₂	CH
2-377	3-Cl-Ph	H	H	H	H	NHCOMe	CH
2-378	3-Cl-Ph	H	H	H	H	NHCOOMe	CH
2-379	3-Cl-Ph	H	H	H	H	NHSO ₂ Me	CH
2-380	3-Cl-Ph	F	H	H	H	H	CH
2-381	3-Cl-Ph	Cl	H	H	H	H	CH
2-382	3-Cl-Ph	Me	H	H	H	H	CH
2-383	3-Cl-Ph	OMe	H	H	H	H	CH
2-384	3-Cl-Ph	SMe	H	H	H	H	CH
2-385	3-Cl-Ph	NH ₂	H	H	H	H	CH
2-386	3-Cl-Ph	NHMe	H	H	H	H	CH
2-387	3-Cl-Ph	NMe ₂	H	H	H	H	CH
2-388	3-Cl-Ph	NHEt	H	H	H	H	CH
2-389	3-Cl-Ph	NEt ₂	H	H	H	H	CH
2-390	3-Cl-Ph	NHPr ¹	H	H	H	H	CH
2-391	3-Cl-Ph	NHCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	CH
2-392	3-Cl-Ph	NHPr ²	H	H	H	H	CH
2-393	3-Cl-Ph	NHCHO	H	H	H	H	CH
2-394	3-Cl-Ph	NHCOMe	H	H	H	H	CH
2-395	3-Cl-Ph	NHCOEt	H	H	H	H	CH

2-396	3-Cl-Ph	NHCOOMe	H	H	H	H	CH
2-397	3-Cl-Ph	NHCOOEt	H	H	H	H	CH
2-398	3-Cl-Ph	NHSO ₂ Me	H	H	H	H	CH
2-399	3-Cl-Ph	NHSO ₂ Et	H	H	H	H	CH
2-400	3-Cl-Ph	NH(4-FBn)	H	H	H	H	CH
2-401	3-Cl-Ph	NH(α -Me-Bn)	H	H	H	H	CH
2-402	3-Cl-Ph	NHCOPh	H	H	H	H	CH
2-403	3-Cl-Ph	NH ₂	Me	H	H	H	CH
2-404	3-Cl-Ph	NH ₂	NH ₂	H	H	H	CH
2-405	3-Cl-Ph	NH ₂	H	Me	H	H	CH
2-406	3-Cl-Ph	NH ₂	H	H	Me	H	CH
2-407	3-Cl-Ph	NH ₂	H	Me	Me	H	CH
2-408	3-Cl-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	H	CH
2-409	3-Cl-Ph	NH ₂	H	H	NHMe	H	CH
2-410	3-Cl-Ph	NH ₂	H	H	NMe ₂	H	CH
2-411	3-Cl-Ph	NH ₂	H	H	NHCOMe	H	CH
2-412	3-Cl-Ph	NH ₂	H	H	NHCOOMe	H	CH
2-413	3-Cl-Ph	NH ₂	H	H	NHSO ₂ Me	H	CH
2-414	3-Cl-Ph	NH ₂	H	H	H	Me	CH
2-415	3-Cl-Ph	NH ₂	H	H	H	CF ₃	CH
2-416	3-Cl-Ph	NH ₂	H	H	H	CH ₂ CF ₃	CH
2-417	3-Cl-Ph	NH ₂	H	H	H	NH ₂	CH
2-418	3-Cl-Ph	NH ₂	H	H	H	NHMe	CH
2-419	3-Cl-Ph	NH ₂	H	H	H	NMe ₂	CH
2-420	3-Cl-Ph	NH ₂	H	H	H	NHCOMe	CH
2-421	3-Cl-Ph	NH ₂	H	H	H	NHCOOMe	CH
2-422	3-Cl-Ph	NH ₂	H	H	H	NHSO ₂ Me	CH
2-423	3-Cl-Ph	NH ₂	H	H	Me	Me	CH
2-424	3-Cl-Ph	NH ₂	H	H	Me	NH ₂	CH
2-425	3-Cl-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	Me	CH
2-426	3-Cl-Ph	H	H	H	H	H	N
2-427	3-Cl-Ph	H	NH ₂	H	H	H	N
2-428	3-Cl-Ph	H	H	H	Me	H	N
2-429	3-Cl-Ph	H	H	H	NH ₂	H	N
2-430	3-Cl-Ph	H	H	H	NHMe	H	N
2-431	3-Cl-Ph	H	H	H	NMe ₂	H	N

2-432	3-Cl-Ph	NH ₂	H	H	H	H	N
2-433	3-Cl-Ph	NHMe	H	H	H	H	N
2-434	3-Cl-Ph	NMe ₂	H	H	H	H	N
2-435	3-Cl-Ph	NHEt	H	H	H	H	N
2-436	3-Cl-Ph	NHPr ⁱ	H	H	H	H	N
2-437	3-Cl-Ph	NHCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	N
2-438	3-Cl-Ph	NHPr ^f	H	H	H	H	N
2-439	3-Cl-Ph	NHCOMe	H	H	H	H	N
2-440	3-Cl-Ph	NHCOEt	H	H	H	H	N
2-441	3-Cl-Ph	NHCOOMe	H	H	H	H	N
2-442	3-Cl-Ph	NHSO ₂ Me	H	H	H	H	N
2-443	3-Cl-Ph	NH(α -Me-Bn)	H	H	H	H	N
2-444	3-Cl-Ph	NHCOPh	H	H	H	H	N
2-445	3-Cl-Ph	NH ₂	H	H	Me	H	N
2-446	3-Cl-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	H	N
2-447	3-Cl-Ph	NH ₂	H	H	NHMe	H	N
2-448	3-Cl-Ph	NH ₂	H	H	NMe ₂	H	N
2-449	3-Cl-Ph	NH ₂	H	H	H	Me	N
2-450	3-Cl-Ph	NH ₂	H	H	H	NH ₂	N
2-451	3-Cl-Ph	NH ₂	H	H	H	NHMe	N
2-452	3-Cl-Ph	NH ₂	H	H	H	NMe ₂	N
2-453	3,4-diF-Ph	H	H	H	H	H	CH
2-454	3,4-diF-Ph	H	NH ₂	H	H	H	CH
2-455	3,4-diF-Ph	H	H	H	Me	H	CH
2-456	3,4-diF-Ph	H	H	H	NH ₂	H	CH
2-457	3,4-diF-Ph	H	H	H	NHMe	H	CH
2-458	3,4-diF-Ph	H	H	H	NMe ₂	H	CH
2-459	3,4-diF-Ph	H	H	H	NHCOMe	H	CH
2-460	3,4-diF-Ph	H	H	H	NHCOOMe	H	CH
2-461	3,4-diF-Ph	H	H	H	NHSO ₂ Me	H	CH
2-462	3,4-diF-Ph	H	H	H	H	Me	CH
2-463	3,4-diF-Ph	H	H	H	H	CF ₃	CH
2-464	3,4-diF-Ph	H	H	H	H	NH ₂	CH
2-465	3,4-diF-Ph	H	H	H	H	NHMe	CH
2-466	3,4-diF-Ph	H	H	H	H	NMe ₂	CH
2-467	3,4-diF-Ph	H	H	H	H	NHCOMe	CH

2-468	3,4-diF-Ph	H	H	H	H	NHCOOMe	CH
2-469	3,4-diF-Ph	H	H	H	H	NHSO ₂ Me	CH
2-470	3,4-diF-Ph	F	H	H	H	H	CH
2-471	3,4-diF-Ph	Cl	H	H	H	H	CH
2-472	3,4-diF-Ph	Me	H	H	H	H	CH
2-473	3,4-diF-Ph	OMe	H	H	H	H	CH
2-474	3,4-diF-Ph	OEt	H	H	H	H	CH
2-475	3,4-diF-Ph	SMe	H	H	H	H	CH
2-476	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	H	H	CH
2-477	3,4-diF-Ph	NHMe	H	H	H	H	CH
2-478	3,4-diF-Ph	NMe ₂	H	H	H	H	CH
2-479	3,4-diF-Ph	NHEt	H	H	H	H	CH
2-480	3,4-diF-Ph	NEt ₂	H	H	H	H	CH
2-481	3,4-diF-Ph	NHPr	H	H	H	H	CH
2-482	3,4-diF-Ph	NHPr ⁱ	H	H	H	H	CH
2-483	3,4-diF-Ph	NHCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	CH
2-484	3,4-diF-Ph	NHPr ^r	H	H	H	H	CH
2-485	3,4-diF-Ph	NHHL ^r	H	H	H	H	CH
2-486	3,4-diF-Ph	NHCHO	H	H	H	H	CH
2-487	3,4-diF-Ph	NHCOMe	H	H	H	H	CH
2-488	3,4-diF-Ph	NHCOEt	H	H	H	H	CH
2-489	3,4-diF-Ph	NHCOPr	H	H	H	H	CH
2-490	3,4-diF-Ph	NHCOOMe	H	H	H	H	CH
2-491	3,4-diF-Ph	NHCOOEt	H	H	H	H	CH
2-492	3,4-diF-Ph	NHCOOPr	H	H	H	H	CH
2-493	3,4-diF-Ph	NHSO ₂ Me	H	H	H	H	CH
2-494	3,4-diF-Ph	NHSO ₂ Et	H	H	H	H	CH
2-495	3,4-diF-Ph	NHBn	H	H	H	H	CH
2-496	3,4-diF-Ph	NH(4-FBn)	H	H	H	H	CH
2-497	3,4-diF-Ph	NH(α -Me-Bn)	H	H	H	H	CH
2-498	3,4-diF-Ph	NHCOPh	H	H	H	H	CH
2-499	3,4-diF-Ph	NH ₂	Me	H	H	H	CH
2-500	3,4-diF-Ph	NH ₂	NH ₂	H	H	H	CH
2-501	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	Me	H	H	CH
2-502	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	Me	H	CH
2-503	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	Me	Me	H	CH

2-504	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	H	CH
2-505	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	NHMe	H	CH
2-506	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	NMe ₂	H	CH
2-507	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	NHCOMe	H	CH
2-508	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	NHCOOMe	H	CH
2-509	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	NHSO ₂ Me	H	CH
2-510	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	H	Me	CH
2-511	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	H	CF ₃	CH
2-512	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	H	CH ₂ CF ₃	CH
2-513	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	H	NH ₂	CH
2-514	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	H	NHMe	CH
2-515	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	H	NMe ₂	CH
2-516	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	H	NHCOMe	CH
2-517	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	H	NHCOOMe	CH
2-518	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	H	NHSO ₂ Me	CH
2-519	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	Me	Me	CH
2-520	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	Me	NH ₂	CH
2-521	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	Me	CH
2-522	3,4-diF-Ph	NHMe	H	H	Me	H	CH
2-523	3,4-diF-Ph	NHMe	H	H	NH ₂	H	CH
2-524	3,4-diF-Ph	NHMe	H	H	H	Me	CH
2-525	3,4-diF-Ph	NHMe	H	H	H	NH ₂	CH
2-526	3,4-diF-Ph	H	H	H	H	H	N
2-527	3,4-diF-Ph	H	NH ₂	H	H	H	N
2-528	3,4-diF-Ph	H	H	H	Me	H	N
2-529	3,4-diF-Ph	H	H	H	NH ₂	H	N
2-530	3,4-diF-Ph	H	H	H	NHMe	H	N
2-531	3,4-diF-Ph	H	H	H	NMe ₂	H	N
2-532	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	H	H	N
2-533	3,4-diF-Ph	NHMe	H	H	H	H	N
2-534	3,4-diF-Ph	NMe ₂	H	H	H	H	N
2-535	3,4-diF-Ph	NHEt	H	H	H	H	N
2-536	3,4-diF-Ph	NEt ₂	H	H	H	H	N
2-537	3,4-diF-Ph	NHPr'	H	H	H	H	N
2-538	3,4-diF-Ph	NHCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	N
2-539	3,4-diF-Ph	NHPr ^c	H	H	H	H	N

2-540	3,4-diF-Ph	NHCOMe	H	H	H	H	N
2-541	3,4-diF-Ph	NHCOEt	H	H	H	H	N
2-542	3,4-diF-Ph	NHCOOMe	H	H	H	H	N
2-543	3,4-diF-Ph	NHSO ₂ Me	H	H	H	H	N
2-544	3,4-diF-Ph	NH(4-FBn)	H	H	H	H	N
2-545	3,4-diF-Ph	NH(α -Me-Bn)	H	H	H	H	N
2-546	3,4-diF-Ph	NHCOPh	H	H	H	H	N
2-547	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	Me	H	N
2-548	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	H	N
2-549	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	NHMe	H	N
2-550	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	NMe ₂	H	N
2-551	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	H	Me	N
2-552	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	H	NH ₂	N
2-553	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	H	NHMe	N
2-554	3,4-diF-Ph	NH ₂	H	H	H	NMe ₂	N
2-555	3,4-diCl-Ph	H	H	H	H	H	CH
2-556	3,4-diCl-Ph	H	NH ₂	H	H	H	CH
2-557	3,4-diCl-Ph	H	H	H	Me	H	CH
2-558	3,4-diCl-Ph	H	H	H	NH ₂	H	CH
2-559	3,4-diCl-Ph	H	H	H	NHMe	H	CH
2-560	3,4-diCl-Ph	H	H	H	NMe ₂	H	CH
2-561	3,4-diCl-Ph	H	H	H	H	Me	CH
2-562	3,4-diCl-Ph	H	H	H	H	CF ₃	CH
2-563	3,4-diCl-Ph	H	H	H	H	NH ₂	CH
2-564	3,4-diCl-Ph	H	H	H	H	NHMe	CH
2-565	3,4-diCl-Ph	H	H	H	H	NMe ₂	CH
2-566	3,4-diCl-Ph	H	H	H	H	NHCOMe	CH
2-567	3,4-diCl-Ph	H	H	H	H	NHCOOMe	CH
2-568	3,4-diCl-Ph	H	H	H	H	NHSO ₂ Me	CH
2-569	3,4-diCl-Ph	F	H	H	H	H	CH
2-570	3,4-diCl-Ph	Cl	H	H	H	H	CH
2-571	3,4-diCl-Ph	Me	H	H	H	H	CH
2-572	3,4-diCl-Ph	OMe	H	H	H	H	CH
2-573	3,4-diCl-Ph	SMe	H	H	H	H	CH
2-574	3,4-diCl-Ph	NH ₂	H	H	H	H	CH
2-575	3,4-diCl-Ph	NHMe	H	H	H	H	CH

2-576	3,4-diCl-Ph	NMe ₂	H	H	H	H	CH
2-577	3,4-diCl-Ph	NHEt	H	H	H	H	CH
2-578	3,4-diCl-Ph	NEt ₂	H	H	H	H	CH
2-579	3,4-diCl-Ph	NHP _r	H	H	H	H	CH
2-580	3,4-diCl-Ph	NHCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	CH
2-581	3,4-diCl-Ph	NHP _r	H	H	H	H	CH
2-582	3,4-diCl-Ph	NHCHO	H	H	H	H	CH
2-583	3,4-diCl-Ph	NHCOMe	H	H	H	H	CH
2-584	3,4-diCl-Ph	NHCOEt	H	H	H	H	CH
2-585	3,4-diCl-Ph	NHCOOMe	H	H	H	H	CH
2-586	3,4-diCl-Ph	NHCOOEt	H	H	H	H	CH
2-587	3,4-diCl-Ph	NHSO ₂ Me	H	H	H	H	CH
2-588	3,4-diCl-Ph	NHSO ₂ Et	H	H	H	H	CH
2-589	3,4-diCl-Ph	NH(4-FBn)	H	H	H	H	CH
2-590	3,4-diCl-Ph	NH(α-Me-Bn)	H	H	H	H	CH
2-591	3,4-diCl-Ph	NHCOPh	H	H	H	H	CH
2-592	3,4-diCl-Ph	NH ₂	Me	H	H	H	CH
2-593	3,4-diCl-Ph	NH ₂	NH ₂	H	H	H	CH
2-594	3,4-diCl-Ph	NH ₂	H	Me	H	H	CH
2-595	3,4-diCl-Ph	NH ₂	H	H	Me	H	CH
2-596	3,4-diCl-Ph	NH ₂	H	Me	Me	H	CH
2-597	3,4-diCl-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	H	CH
2-598	3,4-diCl-Ph	NH ₂	H	H	NHMe	H	CH
2-599	3,4-diCl-Ph	NH ₂	H	H	NMe ₂	H	CH
2-600	3,4-diCl-Ph	NH ₂	H	H	NHCOMe	H	CH
2-601	3,4-diCl-Ph	NH ₂	H	H	NHCOOMe	H	CH
2-602	3,4-diCl-Ph	NH ₂	H	H	NHSO ₂ Me	H	CH
2-603	3,4-diCl-Ph	NH ₂	H	H	H	Me	CH
2-604	3,4-diCl-Ph	NH ₂	H	H	H	CF ₃	CH
2-605	3,4-diCl-Ph	NH ₂	H	H	H	CH ₂ CF ₃	CH
2-606	3,4-diCl-Ph	NH ₂	H	H	H	NH ₂	CH
2-607	3,4-diCl-Ph	NH ₂	H	H	H	NHMe	CH
2-608	3,4-diCl-Ph	NH ₂	H	H	H	NMe ₂	CH
2-609	3,4-diCl-Ph	NH ₂	H	H	H	NHCOMe	CH
2-610	3,4-diCl-Ph	NH ₂	H	H	H	NHCOOMe	CH
2-611	3,4-diCl-Ph	NH ₂	H	H	H	NHSO ₂ Me	CH

2-612	3,4-diCl-Ph	NH ₂	H	H	Me	Me	CH
2-613	3,4-diCl-Ph	NH ₂	H	H	Me	NH ₂	CH
2-614	3,4-diCl-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	Me	CH
2-615	3,4-diCl-Ph	H	H	H	H	H	N
2-616	3,4-diCl-Ph	H	NH ₂	H	H	H	N
2-617	3,4-diCl-Ph	H	H	H	Me	H	N
2-618	3,4-diCl-Ph	H	H	H	NH ₂	H	N
2-619	3,4-diCl-Ph	H	H	H	NHMe	H	N
2-620	3,4-diCl-Ph	H	H	H	NMe ₂	H	N
2-621	3,4-diCl-Ph	NH ₂	H	H	H	H	N
2-622	3,4-diCl-Ph	NHMe	H	H	H	H	N
2-623	3,4-diCl-Ph	NMe ₂	H	H	H	H	N
2-624	3,4-diCl-Ph	NHEt	H	H	H	H	N
2-625	3,4-diCl-Ph	NHPr ^d	H	H	H	H	N
2-626	3,4-diCl-Ph	NHCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	N
2-627	3,4-diCl-Ph	NHPr ^e	H	H	H	H	N
2-628	3,4-diCl-Ph	NHCOMe	H	H	H	H	N
2-629	3,4-diCl-Ph	NHCOEt	H	H	H	H	N
2-630	3,4-diCl-Ph	NHCOOMe	H	H	H	H	N
2-631	3,4-diCl-Ph	NHSO ₂ Me	H	H	H	H	N
2-632	3,4-diCl-Ph	NH(α -Me-Bn)	H	H	H	H	N
2-633	3,4-diCl-Ph	NHCOPh	H	H	H	H	N
2-634	3,4-diCl-Ph	NH ₂	H	H	Me	H	N
2-635	3,4-diCl-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	H	N
2-636	3,4-diCl-Ph	NH ₂	H	H	NHMe	H	N
2-637	3,4-diCl-Ph	NH ₂	H	H	NMe ₂	H	N
2-638	3,4-diCl-Ph	NH ₂	H	H	H	Me	N
2-639	3,4-diCl-Ph	NH ₂	H	H	H	NH ₂	N
2-640	3,4-diCl-Ph	NH ₂	H	H	H	NHMe	N
2-641	3,4-diCl-Ph	NH ₂	H	H	H	NMe ₂	N
2-642	3-Cl-4-F-Ph	H	H	H	H	H	CH
2-643	3-Cl-4-F-Ph	Me	H	H	H	H	CH
2-644	3-Cl-4-F-Ph	OMe	H	H	H	H	CH
2-645	3-Cl-4-F-Ph	SMe	H	H	H	H	CH
2-646	3-Cl-4-F-Ph	NH ₂	H	H	H	H	CH
2-647	3-Cl-4-F-Ph	NHMe	H	H	H	H	CH

2-648	3-Cl-4-F-Ph	NMe ₂	H	H	H	H	CH
2-649	3-Cl-4-F-Ph	NHEt	H	H	H	H	CH
2-650	3-Cl-4-F-Ph	NHPr ^d	H	H	H	H	CH
2-651	3-Cl-4-F-Ph	NHCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	CH
2-652	3-Cl-4-F-Ph	NHPr ^e	H	H	H	H	CH
2-653	3-Cl-4-F-Ph	NHCOMe	H	H	H	H	CH
2-654	3-Cl-4-F-Ph	NHCOOMe	H	H	H	H	CH
2-655	3-Cl-4-F-Ph	NHSO ₂ Me	H	H	H	H	CH
2-656	3-Cl-4-F-Ph	NH(α -Me-Bn)	H	H	H	H	CH
2-657	3-Cl-4-F-Ph	NHCOPh	H	H	H	H	CH
2-658	3-Cl-4-F-Ph	NH ₂	Me	H	H	H	CH
2-659	3-Cl-4-F-Ph	NH ₂	NH ₂	H	H	H	CH
2-660	3-Cl-4-F-Ph	NH ₂	H	Me	H	H	CH
2-661	3-Cl-4-F-Ph	NH ₂	H	H	Me	H	CH
2-662	3-Cl-4-F-Ph	NH ₂	H	Me	Me	H	CH
2-663	3-Cl-4-F-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	H	CH
2-664	3-Cl-4-F-Ph	NH ₂	H	H	NHMe	H	CH
2-665	3-Cl-4-F-Ph	NH ₂	H	H	NMe ₂	H	CH
2-666	3-Cl-4-F-Ph	NH ₂	H	H	H	Me	CH
2-667	3-Cl-4-F-Ph	NH ₂	H	H	H	CF ₃	CH
2-668	3-Cl-4-F-Ph	NH ₂	H	H	H	CH ₂ CF ₃	CH
2-669	3-Cl-4-F-Ph	NH ₂	H	H	H	NH ₂	CH
2-670	3-Cl-4-F-Ph	NH ₂	H	H	H	NHMe	CH
2-671	3-Cl-4-F-Ph	NH ₂	H	H	H	NMe ₂	CH
2-672	3-Cl-4-F-Ph	NH ₂	H	H	H	NHCOMe	CH
2-673	3-Cl-4-F-Ph	NH ₂	H	H	H	NHCOOMe	CH
2-674	3-Cl-4-F-Ph	NH ₂	H	H	H	NHSO ₂ Me	CH
2-675	3-Cl-4-F-Ph	NH ₂	H	H	Me	Me	CH
2-676	3-Cl-4-F-Ph	NH ₂	H	H	Me	NH ₂	CH
2-677	3-Cl-4-F-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	Me	CH
2-678	3-Cl-4-F-Ph	H	H	H	H	H	N
2-679	3-Cl-4-F-Ph	NH ₂	H	H	H	H	N
2-680	3-Cl-4-F-Ph	NHMe	H	H	H	H	N
2-681	3-Cl-4-F-Ph	NMe ₂	H	H	H	H	N
2-682	3-Cl-4-F-Ph	NHEt	H	H	H	H	N
2-683	3-Cl-4-F-Ph	NEt ₂	H	H	H	H	N

2-684	3-Cl-4-F-Ph	NHPr ^t	H	H	H	H	N
2-685	3-Cl-4-F-Ph	NHCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	N
2-686	3-Cl-4-F-Ph	NHPr ^t	H	H	H	H	N
2-687	3-Cl-4-F-Ph	NHCOMe	H	H	H	H	N
2-688	3-Cl-4-F-Ph	NHCOOMe	H	H	H	H	N
2-689	3-Cl-4-F-Ph	NHSO ₂ Me	H	H	H	H	N
2-690	3-Cl-4-F-Ph	NH(4-FBn)	H	H	H	H	N
2-691	3-Cl-4-F-Ph	NH(α -Me-Bn)	H	H	H	H	N
2-692	3-Cl-4-F-Ph	NHCOPh	H	H	H	H	N
2-693	3-Cl-4-F-Ph	NH ₂	H	H	Me	H	N
2-694	3-Cl-4-F-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	H	N
2-695	3-Cl-4-F-Ph	NH ₂	H	H	NHMe	H	N
2-696	3-Cl-4-F-Ph	NH ₂	H	H	NMe ₂	H	N
2-697	3-Cl-4-F-Ph	NH ₂	H	H	H	Me	N
2-698	3-Cl-4-F-Ph	NH ₂	H	H	H	NH ₂	N
2-699	3-Cl-4-F-Ph	NH ₂	H	H	H	NHMe	N
2-700	3-Cl-4-F-Ph	NH ₂	H	H	H	NMe ₂	N
2-701	4-Cl-3-F-Ph	H	H	H	H	H	CH
2-702	4-Cl-3-F-Ph	Me	H	H	H	H	CH
2-703	4-Cl-3-F-Ph	OMe	H	H	H	H	CH
2-704	4-Cl-3-F-Ph	SMo	H	H	H	H	CH
2-705	4-Cl-3-F-Ph	NH ₂	H	H	H	H	CH
2-706	4-Cl-3-F-Ph	NHMe	H	H	H	H	CH
2-707	4-Cl-3-F-Ph	NMe ₂	H	H	H	H	CH
2-708	4-Cl-3-F-Ph	NHEt	H	H	H	H	CH
2-709	4-Cl-3-F-Ph	NHPr ^t	H	H	H	H	CH
2-710	4-Cl-3-F-Ph	NHCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	CH
2-711	4-Cl-3-F-Ph	NHPr ^t	H	H	H	H	CH
2-712	4-Cl-3-F-Ph	NHCOMe	H	H	H	H	CH
2-713	4-Cl-3-F-Ph	NHCOOMe	H	H	H	H	CH
2-714	4-Cl-3-F-Ph	NHSO ₂ Me	H	H	H	H	CH
2-715	4-Cl-3-F-Ph	NH(α -Me-Bn)	H	H	H	H	CH
2-716	4-Cl-3-F-Ph	NHCOPh	H	H	H	H	CH
2-717	4-Cl-3-F-Ph	NH ₂	Me	H	H	H	CH
2-718	4-Cl-3-F-Ph	NH ₂	NH ₂	H	H	H	CH
2-719	4-Cl-3-F-Ph	NH ₂	H	Me	H	H	CH

2-720	4-Cl-3-F-Ph	NH ₂	H	H	Me	H	CH
2-721	4-Cl-3-F-Ph	NH ₂	H	Me	Me	H	CH
2-722	4-Cl-3-F-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	H	CH
2-723	4-Cl-3-F-Ph	NH ₂	H	H	NHMe	H	CH
2-724	4-Cl-3-F-Ph	NH ₂	H	H	NMe ₂	H	CH
2-725	4-Cl-3-F-Ph	NH ₂	H	H	H	Me	CH
2-726	4-Cl-3-F-Ph	NH ₂	H	H	H	CF ₃	CH
2-727	4-Cl-3-F-Ph	NH ₂	H	H	H	CH ₂ CF ₃	CH
2-728	4-Cl-3-F-Ph	NH ₂	H	H	H	NH ₂	CH
2-729	4-Cl-3-F-Ph	NH ₂	H	H	H	NHMe	CH
2-730	4-Cl-3-F-Ph	NH ₂	H	H	H	NMe ₂	CH
2-731	4-Cl-3-F-Ph	NH ₂	H	H	H	NHCOMe	CH
2-732	4-Cl-3-F-Ph	NH ₂	H	H	H	NHCOOMe	CH
2-733	4-Cl-3-F-Ph	NH ₂	H	H	H	NHSO ₂ Me	CH
2-734	4-Cl-3-F-Ph	NH ₂	H	H	Me	Me	CH
2-735	4-Cl-3-F-Ph	NH ₂	H	H	Me	NH ₂	CH
2-736	4-Cl-3-F-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	Me	CH
2-737	4-Cl-3-F-Ph	H	H	H	H	H	N
2-738	4-Cl-3-F-Ph	NH ₂	H	H	H	H	N
2-739	4-Cl-3-F-Ph	NHMe	H	H	H	H	N
2-740	4-Cl-3-F-Ph	NMe ₂	H	H	H	H	N
2-741	4-Cl-3-F-Ph	NHEt	H	H	H	H	N
2-742	4-Cl-3-F-Ph	NEt ₂	H	H	H	H	N
2-743	4-Cl-3-F-Ph	NHPr ⁱ	H	H	H	H	N
2-744	4-Cl-3-F-Ph	NHCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	N
2-745	4-Cl-3-F-Ph	NHPr ^t	H	H	H	H	N
2-746	4-Cl-3-F-Ph	NHCOMe	H	H	H	H	N
2-747	4-Cl-3-F-Ph	NHCOOMe	H	H	H	H	N
2-748	4-Cl-3-F-Ph	NHSO ₂ Me	H	H	H	H	N
2-749	4-Cl-3-F-Ph	NH(4-FBn)	H	H	H	H	N
2-750	4-Cl-3-F-Ph	NH(α -Me-Bn)	H	H	H	H	N
2-751	4-Cl-3-F-Ph	NHCOPh	H	H	H	H	N
2-752	4-Cl-3-F-Ph	NH ₂	H	H	Me	H	N
2-753	4-Cl-3-F-Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	H	N
2-754	4-Cl-3-F-Ph	NH ₂	H	H	NHMe	H	N
2-755	4-Cl-3-F-Ph	NH ₂	H	H	NMe ₂	H	N

2-756	4-Cl-3-F-Ph	NH ₂	H	H	H	Me	N
2-757	4-Cl-3-F-Ph	NH ₂	H	H	H	NH ₂	N
2-758	4-Cl-3-F-Ph	NH ₂	H	H	H	NHMe	N
2-759	4-Cl-3-F-Ph	NH ₂	H	H	H	NMe ₂	N
2-760	3-CF ₃ -Ph	H	H	H	H	H	CH
2-761	3-CF ₃ -Ph	Me	H	H	H	H	CH
2-762	3-CF ₃ -Ph	OMe	H	H	H	H	CH
2-763	3-CF ₃ -Ph	SMe	H	H	H	H	CH
2-764	3-CF ₃ -Ph	NH ₂	H	H	H	H	CH
2-765	3-CF ₃ -Ph	NHMe	H	H	H	H	CH
2-766	3-CF ₃ -Ph	NMe ₂	H	H	H	H	CH
2-767	3-CF ₃ -Ph	NHEt	H	H	H	H	CH
2-768	3-CF ₃ -Ph	NHPr ^d	H	H	H	H	CH
2-769	3-CF ₃ -Ph	NHCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	CH
2-770	3-CF ₃ -Ph	NHPr ^e	H	H	H	H	CH
2-771	3-CF ₃ -Ph	NHCOMe	H	H	H	H	CH
2-772	3-CF ₃ -Ph	NHCOOMe	H	H	H	H	CH
2-773	3-CF ₃ -Ph	NHSO ₂ Me	H	H	H	H	CH
2-774	3-CF ₃ -Ph	NH(α-Me-Bn)	H	H	H	H	CH
2-775	3-CF ₃ -Ph	NHCOPh	H	H	H	H	CH
2-776	3-CF ₃ -Ph	NH ₂	Me	H	H	H	CH
2-777	3-CF ₃ -Ph	NH ₂	NH ₂	H	H	H	CH
2-778	3-CF ₃ -Ph	NH ₂	H	Me	H	H	CH
2-779	3-CF ₃ -Ph	NH ₂	H	H	Me	H	CH
2-780	3-CF ₃ -Ph	NH ₂	H	Me	Me	H	CH
2-781	3-CF ₃ -Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	H	CH
2-782	3-CF ₃ -Ph	NH ₂	H	H	NHMe	H	CH
2-783	3-CF ₃ -Ph	NH ₂	H	H	NMe ₂	H	CH
2-784	3-CF ₃ -Ph	NH ₂	H	H	H	Me	CH
2-785	3-CF ₃ -Ph	NH ₂	H	H	H	CF ₃	CH
2-786	3-CF ₃ -Ph	NH ₂	H	H	H	CH ₂ CF ₃	CH
2-787	3-CF ₃ -Ph	NH ₂	H	H	H	NH ₂	CH
2-788	3-CF ₃ -Ph	NH ₂	H	H	H	NHMe	CH
2-789	3-CF ₃ -Ph	NH ₂	H	H	H	NMe ₂	CH
2-790	3-CF ₃ -Ph	NH ₂	H	H	H	NHCOMe	CH
2-791	3-CF ₃ -Ph	NH ₂	H	H	H	NHCOOMe	CH

2-792	3-CF ₃ -Ph	NH ₂	H	H	H	NHSO ₂ Me	CH
2-793	3-CF ₃ -Ph	NH ₂	H	H	Me	Me	CH
2-794	3-CF ₃ -Ph	NH ₂	H	H	Me	NH ₂	CH
2-795	3-CF ₃ -Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	Me	CH
2-796	3-CF ₃ -Ph	H	H	H	H	H	N
2-797	3-CF ₃ -Ph	NH ₂	H	H	H	H	N
2-798	3-CF ₃ -Ph	NHMe	H	H	H	H	N
2-799	3-CF ₃ -Ph	NMe ₂	H	H	H	H	N
2-800	3-CF ₃ -Ph	NHEt	H	H	H	H	N
2-801	3-CF ₃ -Ph	NEt ₂	H	H	H	H	N
2-802	3-CF ₃ -Ph	NHPr ^d	H	H	H	H	N
2-803	3-CF ₃ -Ph	NHCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	N
2-804	3-CF ₃ -Ph	NHPr ^e	H	H	H	H	N
2-805	3-CF ₃ -Ph	NHCOMe	H	H	H	H	N
2-806	3-CF ₃ -Ph	NHCOOMe	H	H	H	H	N
2-807	3-CF ₃ -Ph	NHSO ₂ Me	H	H	H	H	N
2-808	3-CF ₃ -Ph	NH(4-FBn)	H	H	H	H	N
2-809	3-CF ₃ -Ph	NH(α-Me-Bn)	H	H	H	H	N
2-810	3-CF ₃ -Ph	NHCOPh	H	H	H	H	N
2-811	3-CF ₃ -Ph	NH ₂	H	H	Me	H	N
2-812	3-CF ₃ -Ph	NH ₂	H	H	NH ₂	H	N
2-813	3-CF ₃ -Ph	NH ₂	H	H	NHMe	H	N
2-814	3-CF ₃ -Ph	NH ₂	H	H	NMe ₂	H	N
2-815	3-CF ₃ -Ph	NH ₂	H	H	H	Me	N
2-816	3-CF ₃ -Ph	NH ₂	H	H	H	NH ₂	N
2-817	3-CF ₃ -Ph	NH ₂	H	H	H	NHMe	N
2-818	3-CF ₃ -Ph	NH ₂	H	H	H	NMe ₂	N

【 0 0 6 5 】

上記表における略号は以下の基を示す。

Me: メチル基、

Et: エチル基、

Pr: プロピル基、

Prⁱ: イソプロピル基、

Pr^C: シクロプロピル基、

HxC: シクロヘキシル基、

Ph: フェニル基、

Bn: ベンジル基、

4-FBn: 4-フルオロベンジル基、

PMB: 4-メトキシベンジル基、

α -Me-Bn: 1-フェネチル基。

【0066】

上記表において、更に好ましくは、化合物番号 1-1、1-2、1-3、1-4、1-5、1-7、1-8、1-9、1-18、1-26、1-27、1-28、1-34、1-38、1-42、1-45、1-50、1-51、1-56、1-58、1-60、1-66、1-68、1-70、1-73、1-74、1-75、1-76、1-77、1-78、1-79、1-81、1-84、1-86、1-89、1-90、1-91、1-95、1-97、1-98、1-100、1-101、1-102、1-103、1-104、1-106、1-107、1-119、1-120、1-125、1-126、1-137、1-152、1-156、1-157、1-158、1-159、1-160、1-161、1-162、1-163、1-164、1-167、1-174、1-175、1-183、1-189、1-190、1-192、1-193、1-195、1-196、1-197、1-207、1-210、1-214、1-215、1-220、1-222、1-224、1-230、1-232、1-234、1-237、1-238、1-239、1-240、1-241、1-242、1-243、1-245、1-248、1-250、1-253、1-254、1-255、1-259、1-261、1-262、1-264、1-265、1-266、1-267、1-268、1-270、1-271、1-283、1-284、1-289、1-290、1-301、1-316、1-320、1-321、1-322、1-323、1-324、1-325、1-

326、1-327、1-328、1-331、1-338、1-339、1-
347、1-353、1-354、1-356、1-357、1-359、1-
360、1-361、1-371、1-374、1-378、1-379、1-
384、1-386、1-388、1-394、1-396、1-398、1-
401、1-402、1-403、1-404、1-405、1-406、1-
407、1-409、1-412、1-414、1-417、1-418、1-
419、1-423、1-425、1-426、1-428、1-429、1-
430、1-431、1-432、1-434、1-435、1-447、1-
448、1-453、1-454、1-465、1-480、1-484、1-
485、1-486、1-487、1-488、1-489、1-490、1-
491、1-492、1-495、1-502、1-503、1-511、1-
517、1-518、1-520、1-521、1-523、1-524、1-
525、1-535、1-536、1-537、1-538、1-539、1-
541、1-542、1-543、1-552、1-560、1-561、1-
562、1-568、1-572、1-576、1-577、1-578、1-
579、1-580、1-582、1-583、1-584、1-593、1-
601、1-602、1-603、1-609、1-613、1-617、1-
618、1-619、1-620、1-621、1-623、1-624、1-
625、1-634、1-642、1-643、1-644、1-650、1-
654、2-1、2-3、2-5、2-6、2-7、2-8、2-9、2-10
、2-11、2-12、2-13、2-14、2-15、2-16、2-22、
2-25、2-28、2-38、2-39、2-46、2-60、2-64、2-
65、2-71、2-73、2-82、2-83、2-84、2-86、2-
88、2-94、2-95、2-96、2-97、2-100、2-101、2-
102、2-105、2-108、2-111、2-114、2-115、2-
116、2-117、2-121、2-123、2-124、2-126、2-
127、2-128、2-129、2-130、2-132、2-133、2-
134、2-135、2-136、2-137、2-145、2-151、2-
152、2-159、2-160、2-177、2-180、2-185、2

-194、2-196、2-197、2-198、2-199、2-201、2
-202、2-203、2-205、2-207、2-209、2-212、2
-213、2-219、2-225、2-226、2-228、2-231、2
-232、2-233、2-237、2-243、2-244、2-250、2
-264、2-266、2-267、2-273、2-275、2-281、2
-282、2-284、2-287、2-288、2-289、2-290、2
-292、2-293、2-294、2-295、2-298、2-301、2
-304、2-306、2-307、2-308、2-309、2-315、2
-316、2-321、2-322、2-324、2-325、2-327、2
-328、2-329、2-337、2-343、2-344、2-351、2
-366、2-369、2-374、2-383、2-385、2-386、2
-387、2-388、2-390、2-391、2-392、2-394、2
-396、2-398、2-401、2-402、2-408、2-414、2
-415、2-417、2-420、2-421、2-422、2-426、2
-432、2-433、2-439、2-453、2-455、2-456、2
-462、2-464、2-470、2-471、2-473、2-476、2
-477、2-478、2-479、2-481、2-482、2-483、2
-484、2-487、2-490、2-493、2-495、2-496、2
-497、2-498、2-504、2-505、2-510、2-511、2
-513、2-514、2-516、2-517、2-518、2-526、2
-532、2-533、2-540、2-555、2-558、2-563、2
-572、2-574、2-575、2-576、2-577、2-579、2
-580、2-581、2-583、2-585、2-587、2-590、2
-591、2-597、2-603、2-604、2-606、2-609、2
-610、2-611、2-615、2-621、2-622、2-628、2
-642、2-644、2-646、2-647、2-648、2-649、2
-650、2-651、2-652、2-653、2-654、2-655、2
-656、2-657、2-663、2-666、2-669、2-679、2
-680、2-687、2-701、2-703、2-705、2-706、2

-707、2-708、2-709、2-710、2-711、2-712、2-713、2-714、2-715、2-716、2-722、2-725、2-728、2-738、2-739、2-746、2-760、2-762、2-764、2-765、2-766、2-767、2-768、2-769、2-770、2-771、2-772、2-773、2-774、2-775、2-781、2-784、2-788、2-797、2-798又は2-805の化合物であり、

【0067】

更により好ましくは、化合物番号1-2、1-3、1-5、1-8、1-18、1-27、1-42、1-50、1-73、1-74、1-75、1-76、1-77、1-79、1-81、1-84、1-86、1-90、1-91、1-95、1-97、1-98、1-100、1-107、1-119、1-126、1-137、1-156、1-157、1-158、1-159、1-163、1-164、1-174、1-183、1-189、1-196、1-207、1-214、1-237、1-238、1-239、1-240、1-241、1-243、1-245、1-248、1-250、1-254、1-255、1-259、1-261、1-262、1-264、1-271、1-283、1-290、1-301、1-320、1-321、1-322、1-323、1-327、1-328、1-338、1-347、1-353、1-360、1-371、1-378、1-401、1-402、1-403、1-404、1-405、1-407、1-409、1-412、1-414、1-418、1-419、1-423、1-425、1-426、1-428、1-435、1-447、1-454、1-465、1-484、1-485、1-486、1-487、1-491、1-492、1-502、1-511、1-517、1-524、1-536、1-537、1-539、1-542、1-552、1-561、1-577、1-578、1-580、1-583、1-593、1-602、1-618、1-619、1-621、1-624、1-634、1-643、2-1、2-5、2-6、2-12、2-38、2-60、2-82、2-83、2-84、2-86、2-94、2-95、2-96、2-

97、2-100、2-101、2-102、2-105、2-108、2-111、2-114、2-115、2-116、2-117、2-121、2-123、2-129、2-130、2-132、2-133、2-135、2-136、2-137、2-151、2-152、2-159、2-160、2-177、2-196、2-197、2-199、2-201、2-202、2-205、2-207、2-212、2-213、2-243、2-264、2-281、2-282、2-284、2-287、2-288、2-290、2-293、2-294、2-295、2-298、2-301、2-304、2-308、2-309、2-343、2-351、2-366、2-385、2-386、2-388、2-390、2-391、2-394、2-396、2-401、2-402、2-432、2-453、2-470、2-471、2-473、2-476、2-477、2-479、2-482、2-483、2-484、2-487、2-490、2-493、2-496、2-497、2-498、2-532、2-540、2-555、2-574、2-575、2-577、2-579、2-580、2-583、2-590、2-591、2-621、2-642、2-646、2-647、2-649、2-653、2-701、2-705、2-706、2-708、2-712、2-760、2-764、2-765、2-767又は2-771の化合物であり、

【0068】

特に好ましくは、化合物番号1-2、1-18、1-42、1-73、1-74、1-76、1-81、1-95、1-97、1-98、1-100、1-119、1-156、1-174、1-207、1-237、1-238、1-261、1-283、1-320、1-338、1-371、1-401、1-402、1-425、1-447、1-484、1-502、1-536、1-552、1-577、1-593、1-618、1-634、2-5、2-6、2-60、2-82、2-83、2-86、2-94、2-95、2-96、2-97、2-100、2-101、2-102、2-105、2-108、2-111、2-115、2-116、2-117、2-121、2-123、2-129、2-132、2-151、2-177、2-196、2-197、2-2

05、2-264、2-281、2-284、2-287、2-288、2-298、2-301、2-308、2-309、2-343、2-366、2-385、2-386、2-394、2-453、2-476、2-477、2-487、2-490、2-497、2-498、2-532、2-555、2-574、2-575、2-583、2-642、2-646、2-647、2-701、2-705、2-706、2-764又は2-765の化合物であり、

【0069】

最も好ましくは、

化合物番号1-42: 3-(4-フルオロフェニル)-1-(1,6-ジヒドロ-6-オキソピリダジン-3-イル)-4-(ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール、

化合物番号1-73: 4-(2-アミノピリジン-4-イル)-3-(4-フルオロフェニル)-1-(1,6-ジヒドロ-6-オキソピリダジン-3-イル)-1H-ピラゾール、

化合物番号1-74: 3-(4-フルオロフェニル)-1-(1,6-ジヒドロ-6-オキソピリダジン-3-イル)-4-(2-メチルアミノピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール、

化合物番号1-97: 1-(5-アミノ-1,6-ジヒドロ-6-オキソピリダジン-3-イル)-4-(2-アミノピリジン-4-イル)-3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール、

化合物番号1-119: 4-(2-アミノピリミジン-4-イル)-3-(4-フルオロフェニル)-1-(1,6-ジヒドロ-6-オキソピリダジン-3-イル)-1H-ピラゾール、

化合物番号1-156: 4-(2-アミノピリジン-4-イル)-3-(3-フルオロフェニル)-1-(1,6-ジヒドロ-6-オキソピリダジン-3-イル)-1H-ピラゾール、

化合物番号1-237: 4-(2-アミノピリジン-4-イル)-3-(4-クロロフェニル)-1-(1,6-ジヒドロ-6-オキソピリダジン-3-イル)-1H-ピラゾール、

化合物番号 1-320: 4-(2-アミノピリジン-4-イル)-3-(3-クロロフェニル)-1-(1,6-ジヒドロ-6-オキソピリダジン-3-イル)-1H-ピラゾール、

化合物番号 1-401: 4-(2-アミノピリジン-4-イル)-3-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-(1,6-ジヒドロ-6-オキソピリダジン-3-イル)-1H-ピラゾール、

化合物番号 1-484: 4-(2-アミノピリジン-4-イル)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-1-(1,6-ジヒドロ-6-オキソピリダジン-3-イル)-1H-ピラゾール、

化合物番号 2-60: 3-(4-フルオロフェニル)-4-(ピリジン-4-イル)-1-([1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-6-イル)-1H-ピラゾール、

化合物番号 2-82: 3-(4-フルオロフェニル)-4-(2-フルオロピリジン-4-イル)-1-([1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-6-イル)-1H-ピラゾール、

化合物番号 2-86: 3-(4-フルオロフェニル)-4-(2-メトキシピリジン-4-イル)-1-([1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-6-イル)-1H-ピラゾール、

化合物番号 2-94: 4-(2-アミノピリジン-4-イル)-3-(4-フルオロフェニル)-1-([1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-6-イル)-1H-ピラゾール、

化合物番号 2-95: 3-(4-フルオロフェニル)-4-(2-メチルアミノピリジン-4-イル)-1-([1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-6-イル)-1H-ピラゾール、

化合物番号 2-97: 4-(2-エチルアミノピリジン-4-イル)-3-(4-フルオロフェニル)-1-([1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-6-イル)-1H-ピラゾール、

化合物番号 2-100: 3-(4-フルオロフェニル)-4-(2-イソプロピルアミノピリジン-4-イル)-1-([1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]

] ピリダジン-6-イル) -1H-ピラゾール、

化合物番号 2-101: 3-(4-フルオロフェニル) -1-([1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-6-イル) -4-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル) アミノピリジン-4-イル] -1H-ピラゾール、

化合物番号 2-105: 4-(2-アセチルアミノピリジン-4-イル) -3-(4-フルオロフェニル) -1-([1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-6-イル) -1H-ピラゾール、

化合物番号 2-108: 3-(4-フルオロフェニル) -4-(2-メトキシカルボニルアミノピリジン-4-イル) -1-([1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-6-イル) -1H-ピラゾール、

化合物番号 2-111: 3-(4-フルオロフェニル) -4-(2-メチルスルホニルアミノピリジン-4-イル) -1-([1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-6-イル) -1H-ピラゾール、

化合物番号 2-116: 3-(4-フルオロフェニル) -4-[2-(1-フェネチルアミノ) ピリジン-4-イル] -1-([1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-6-イル) -1H-ピラゾール、

化合物番号 2-117: 4-(2-ベンゾイルアミノピリジン-4-イル) -3-(4-フルオロフェニル) -1-([1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-6-イル) -1H-ピラゾール、

化合物番号 2-151: 4-(2-アミノピリミジン-4-イル) -3-(4-フルオロフェニル) -1-([1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-6-イル) -1H-ピラゾール、

化合物番号 2-177: 3-(3-フルオロフェニル) -4-(ピリジン-4-イル) -1-([1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-6-イル) -1H-ピラゾール、

化合物番号 2-196: 4-(2-アミノピリジン-4-イル) -3-(3-フルオロフェニル) -1-([1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-6-イル) -1H-ピラゾール、

化合物番号 2-287: 4-(2-アミノピリジン-4-イル) -3-(4-ク

ロロフェニル) - 1 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジーン-6-イル) - 1H-ピラゾール、

化合物番号 2-385: 4 - (2-アミノピリジン-4-イル) - 3 - (3-クロロフェニル) - 1 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジーン-6-イル) - 1H-ピラゾール、

化合物番号 2-453: 3 - (3, 4-ジフルオロフェニル) - 4 - (ピリジン-4-イル) - 1 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジーン-6-イル) - 1H-ピラゾール、

化合物番号 2-476: 4 - (2-アミノピリジン-4-イル) - 3 - (3, 4-ジフルオロフェニル) - 1 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジーン-6-イル) - 1H-ピラゾール、

化合物番号 2-574: 4 - (2-アミノピリジン-4-イル) - 3 - (3, 4-ジクロロフェニル) - 1 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジーン-6-イル) - 1H-ピラゾール、

化合物番号 2-646: 4 - (2-アミノピリジン-4-イル) - 3 - (3-クロロ-4-フルオロフェニル) - 1 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジーン-6-イル) - 1H-ピラゾール、又は、

化合物番号 2-705: 4 - (2-アミノピリジン-4-イル) - 3 - (4-クロロ-3-フルオロフェニル) - 1 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジーン-6-イル) - 1H-ピラゾールである。

【0070】

【発明実施の形態】

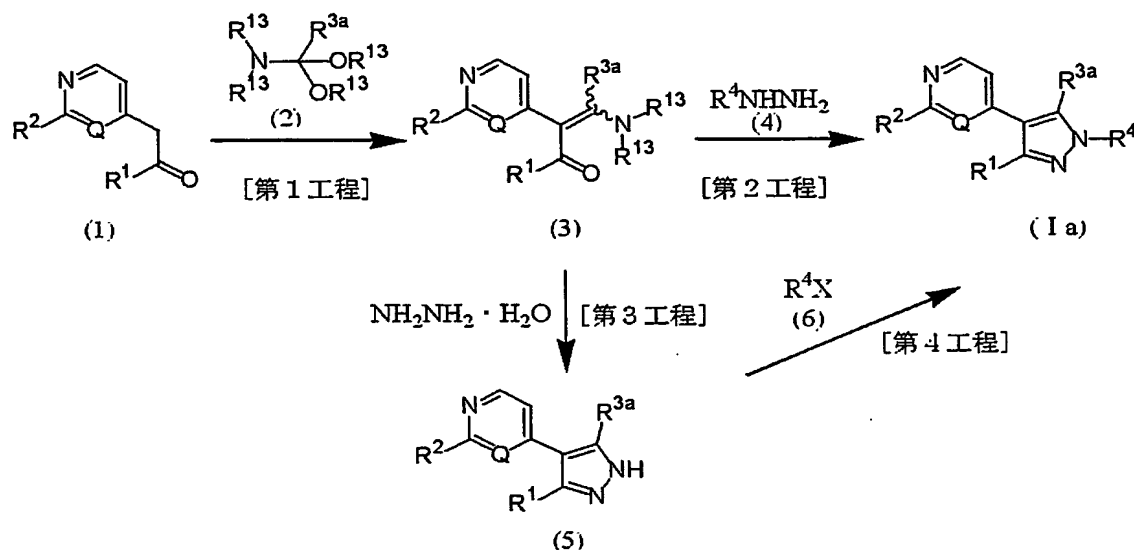
一般式 (I) を有する化合物は、例えば、以下の方法によって製造される。

【方法1】

「方法1」は一般式 (I) において、R³ が水素原子又は C₁-C₆ アルキル基である本発明のピラゾール化合物 (Ia) を一般的に製造する方法である。

【0071】

【化9】



【0072】

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 及び Q は前記と同意義を示し、 R^{3a} は水素原子又は C_1-C_6 アルキル基を示し、 R^{13} は C_1-C_6 アルキル基を示し、 X はハロゲン原子を示す。)

第1工程は、ケトン化合物 (1) とアセタール化合物 (2) とを有機溶媒中で反応させて、化合物 (3) を製造する工程である。本工程は、塩基を用いて反応させることもできる。

【0073】

ケトン化合物 (1) は、例えば、WO 97/5878 号公報に記載の方法に準じて製造することができる。

アセタール化合物 (2) は、公知であるか、又は公知の化合物より公知の方法に従って製造することができる。

アセタール化合物 (2) の使用量は、ケトン化合物 (1) に対して、通常、1 乃至 10 倍モルが用いられ、好ましくは、1 乃至 3 倍モルである。

使用される有機溶媒としては、反応を阻害せず、原料物質をある程度溶解する

ものであれば特に限定されず、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン若しくはメシチレン等の芳香族炭化水素類；ペンタン、ヘキサン若しくはシクロヘキサン等の脂肪族炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル、ジオキサン若しくはジグライム等のエーテル類；N，N-ジメチルホルムアミド、N，N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン若しくはヘキサメチルホスホリルアミド等のアミド類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類；又はこれらの混合溶媒を挙げることができ、好ましくは、エーテル類であり、特に好ましくは、テトラヒドロフランである。

使用される塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ピリジン、1，8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン若しくはジイソプロピルエチルアミン等のアミン類；水素化ナトリウム、水素化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化カリウム若しくは水酸化ナトリウム等の無機塩基；又はメチルリチウム、ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、ナトリウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド若しくはカリウム-*t*-ブトキシド等の有機塩基を挙げることができ、好ましくは、トリエチルアミンである。

塩基の使用量としては、ケトン化合物（1）に対して、通常、1乃至5倍モルが用いられ、好ましくは、1乃至2倍モルである。

反応温度は、原料化合物、試薬又は溶媒等によって変化するが、通常、0℃乃至150℃であり、好ましくは、50℃乃至100℃である。

反応時間は、反応温度によって変化するが、通常、1時間乃至24時間であり、好ましくは、1時間乃至8時間である。

【0074】

第2工程は、化合物（3）を有機溶媒中、ヒドラジン化合物（4）と縮合させて本発明のピラゾール化合物（I a）を製造する工程である。

ヒドラジン化合物（4）は、公知であるか、又は公知の化合物より公知の方法に従って製造することができる。

ヒドラジン化合物（4）の使用量は、化合物（3）に対して、通常、1乃至2

0倍モルが用いられ、好ましくは、2乃至10倍モルである。

使用される有機溶媒としては、反応を阻害せず、原料物質をある程度溶解するものであれば特に限定されず、例えば、アルコール（例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール若しくはエチレングリコール）又はアルコールと有機溶媒（例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン若しくはジグライム等のエーテル類；N，N-ジメチルホルムアミド、N，N-ジメチルアセトアミド若しくはN-メチル-2-ピロリドン等のアミド類；又はジメチルスルホキシド等のスルホキシド類又はこれらの混合溶媒を挙げることができ、好ましくは、エーテル類）との混合溶媒中で行われる。

反応温度は、原料化合物、試薬又は溶媒等によって変化するが、通常、0℃乃至100℃であり、好ましくは、0℃乃至50℃である。

反応時間は、反応温度によって変化するが、通常、1時間乃至24時間であり、好ましくは、1時間乃至8時間である。

【0075】

第3工程は、化合物（3）を有機溶媒中、ヒドラジン-水和物と縮合させてピラゾール化合物（5）を製造する工程である。本工程は、ヒドラジン化合物（4）の代わりにヒドラジン-水和物を使用する他は、前記「第2工程」に準じて行われる。

【0076】

第4工程は、不活性ガス雰囲気下、有機溶媒中、ピラゾール化合物（5）とハロゲン化合物（6）とを、塩基を用いて反応させて、本発明の化合物（Ia）を製造する工程である。

【0077】

ハロゲン化合物（6）は、公知であるか、又は公知の化合物より公知の方法に従って製造することができる。

使用される不活性ガスとは、本反応に不活性な気体をいい、例えば、アルゴン、窒素ガス又はヘリウムガス等を挙げることができ、反応容器に導入する状態で使用する。

使用される有機溶媒としては、反応を阻害せず、原料物質をある程度溶解する

ものであれば特に限定されず、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル、ジオキサン若しくはジグライム等のエーテル類；N，N-ジメチルホルムアミド、N，N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン若しくはヘキサメチルホスホリルアミド等のアミド類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類；又はこれらの混合溶媒を挙げることができ、好ましくは、エーテル類であり、特に好ましくは、テトラヒドロフランである。

使用される塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ピリジン、1，8-ジアザビシクロ〔5．4．0〕-7-ウンデセン若しくはジイソプロピルエチルアミン等のアミン類；水素化ナトリウム、水素化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化カリウム若しくは水酸化ナトリウム等の無機塩基；又はメチルリチウム、ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、ナトリウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド若しくはカリウム-*t*-ブトキシド等の有機塩基を挙げることができ、好ましくは、水素化ナトリウムである。

塩基の使用量としては、ピラゾール化合物（5）に対して、通常、1乃至3倍モルが用いられ、好ましくは、1乃至2倍モルである。

ハロゲン化合物（6）の使用量は、ピラゾール化合物（5）に対して、通常、1乃至5倍モルが用いられ、好ましくは、1乃至3倍モルである。

反応温度は、原料化合物、試薬又は溶媒等によって変化するが、通常、0℃乃至150℃であり、好ましくは、0℃乃至100℃である。

反応時間は、反応温度によって変化するが、通常、1時間乃至24時間であり、好ましくは、1時間乃至12時間である。

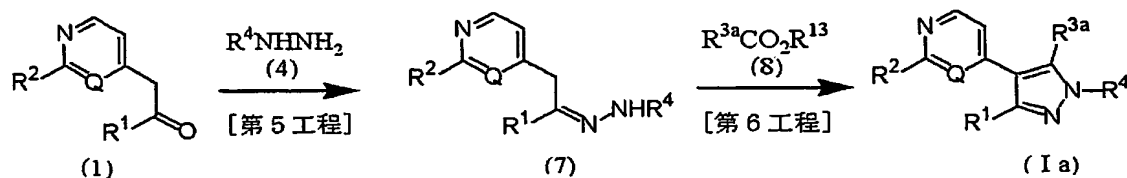
【0078】

〔方法2〕

「方法2」は一般式（I）において、R³が水素原子又はC₁-C₆アルキル基である本発明のピラゾール化合物（Ia）を製造する別法である。

【0079】

【化10】



【0080】

(式中、R¹、R²、R^{3a}、R⁴、R¹³及びQは前記と同意義を示す。)

第5工程は、ケトン化合物(1)とヒドラジン化合物(4)とを有機溶媒中で反応させ、ヒドラゾン化合物(7)を製造する工程である。本工程は、ケトン化合物とヒドラゾン化合物との縮合による一般的な公知の方法に準じて行われる。

【0081】

第6工程は、有機溶媒中、ヒドラゾン化合物(7)とエステル化合物(8)とを、塩基を用いて反応させ、本発明のピラゾール化合物(Ia)を製造する工程である。本工程は、例えば、J. Heterocyclic Chem., 24, 555(1987)記載の方法に準じて行われる。

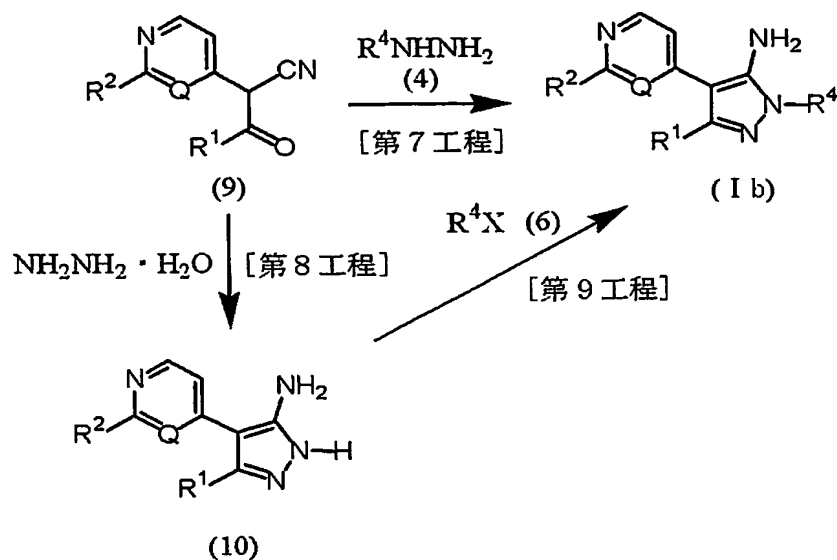
【0082】

[方法3]

「方法3」は一般式(I)において、R³がアミノ基である本発明のピラゾール化合物(Ib)を一般的に製造する方法である。

【0083】

【化 1 1】



【0 0 8 4】

(式中、R¹、R²、R⁴、Q及びXは前記と同意義を示す。)

第7工程は、ケトン化合物(9)とヒドラジン化合物(4)とを有機溶媒中で反応させて、本発明のピラゾール化合物(Ib)を製造する工程である。

【0 0 8 5】

ケトン化合物(9)は、例えば、WO94/19350号記載の方法に準じて製造することができる。

本工程は、化合物(3)の代わりにケトン化合物(9)を使用した他は、前記「第2工程」に準じて行われる。

【0 0 8 6】

第8工程は、ケトン化合物(9)を有機溶媒中、ヒドラジン一水和物と縮合させてピラゾール化合物(10)を製造する工程である。本工程は、ケトン化合物(3)の代わりにケトン化合物(9)を使用する他は、前記「第3工程」に準じて行われる。

【0 0 8 7】

第9工程は、有機溶媒中、不活性ガス雰囲気下、ピラゾール化合物(10)とハロゲン化合物(6)とを、塩基を用いて反応させて、本発明のピラゾール化合物(Ib)を製造する工程である。本工程は、ピラゾール化合物(5)の代わりにピラゾール化合物(10)を使用する他は、前記「第4工程」に準じて行われる。

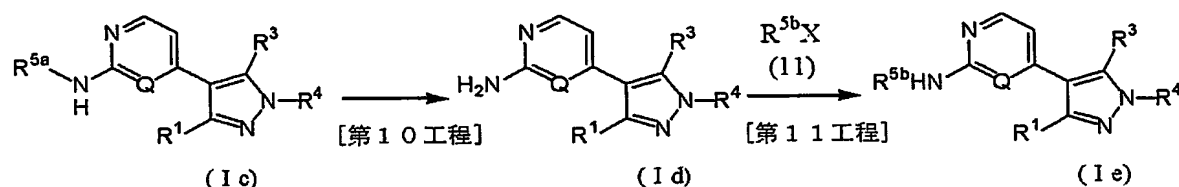
【0088】

〔方法4〕

〔方法4〕は一般式(I)において、 R^2 がアミノ基である本発明の化合物(I d)及び、 R^2 が、 C_1-C_6 アルキルアミノ基、 C_1-C_6 アルキルカルボニルアミノ基、 C_1-C_6 アルキルスルホニルアミノ基又は C_1-C_6 アルコキシカルボニルアミノ基である本発明のピラゾール化合物(I e)を製造する別法である。

【0089】

【化12】



【0090】

(式中、 R^1 、 R^3 、 R^4 、Q及びXは前記と同意義を示し、 R^{5a} は C_1-C_6 アルコキシカルボニル基を示し、 R^{5b} は C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 アルキルカルボニル基、 C_1-C_6 アルキルスルホニル基又は C_1-C_6 アルコキシカルボニル基を示す。)

【0091】

第10工程は、有機溶媒中、ピラゾール化合物(1c)と酸とを反応させることにより、本発明のピラゾール化合物(I d)を製造する工程である。

【0092】

ピラゾール化合物（1 c）は、前記「方法1」乃至「方法3」により製造することができる。

【0093】

使用される酸としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、沃化水素酸、硫酸若しくは硝酸等の無機酸類；又はメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸若しくはカンファースルホン酸等のスルホン酸類を挙げることができ、好ましくは、無機酸類であり、特に好ましくは、塩酸である。

酸の使用量としては、ピラゾール化合物（1 c）に対して、通常、1乃至100倍モルが用いられ、好ましくは、5乃至50倍モルである。

使用される有機溶媒としては、反応を阻害せず、原料物質をある程度溶解するものであれば特に限定されず、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール若しくはエチレングリコール等のアルコール類；テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジオキサン若しくはジグライム等のエーテル類；N，N-ジメチルホルムアミド、N，N-ジメチルアセトアミド若しくはN-メチル-2-ピロリドン等のアミド類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類；又はこれらの混合溶媒を挙げることができ、好ましくは、エーテル類である。

反応温度は、原料化合物、試薬又は溶媒等によって変化するが、通常、50℃乃至150℃であり、好ましくは、50℃乃至100℃である。

反応時間は、反応温度によって変化するが、通常、1時間乃至12時間であり、好ましくは、1時間乃至6時間である。

【0094】

第11工程は、不活性ガス雰囲気下、ピラゾール化合物（1 d）とハロゲン化合物（11）とを、塩基を用いて反応させて、本発明のピラゾール化合物（1 e）を製造する工程である。

【0095】

ハロゲン化合物（11）は、公知であるか、又は公知の化合物より公知の方法に従って製造することができる。

使用される不活性ガスとは、本反応に不活性な気体をいい、例えば、アルゴン

、窒素ガス又はヘリウムガス等を挙げることができ、反応容器に導入する状態で使用する。

反応は無溶媒で行われるか、若しくは有機溶媒中で行われ、使用される有機溶媒としては、反応を阻害せず、原料物質をある程度溶解するものであれば特に限定されず、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、メシチレン若しくはニトロベンゼン等の芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン若しくは四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類；ペンタン、ヘキサン若しくはシクロヘキサン等の脂肪族炭化水素類；又はこれらの混合溶媒を挙げることができ、好ましくは、ハロゲン化炭化水素類である。

使用される塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ピリジン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセン若しくはジイソプロピルエチルアミン等の有機アミン類を挙げることができ、好ましくは、ピリジンである。

塩基の使用量としては、ピラゾール化合物(I d)に対して、通常、10乃至100倍モルが用いられ、好ましくは、10乃至50倍モルである。

ハロゲン化合物(11)の使用量は、ピラゾール化合物(I d)に対して、通常、1乃至20倍モルであり、好ましくは、1乃至10倍モルである。

反応温度は、原料化合物、試薬又は溶媒等によって変化するが、通常、0℃乃至150℃であり、好ましくは、0℃乃至100℃である。

反応時間は、反応温度によって変化するが、通常、1時間乃至48時間であり、好ましくは、1時間乃至24時間である。

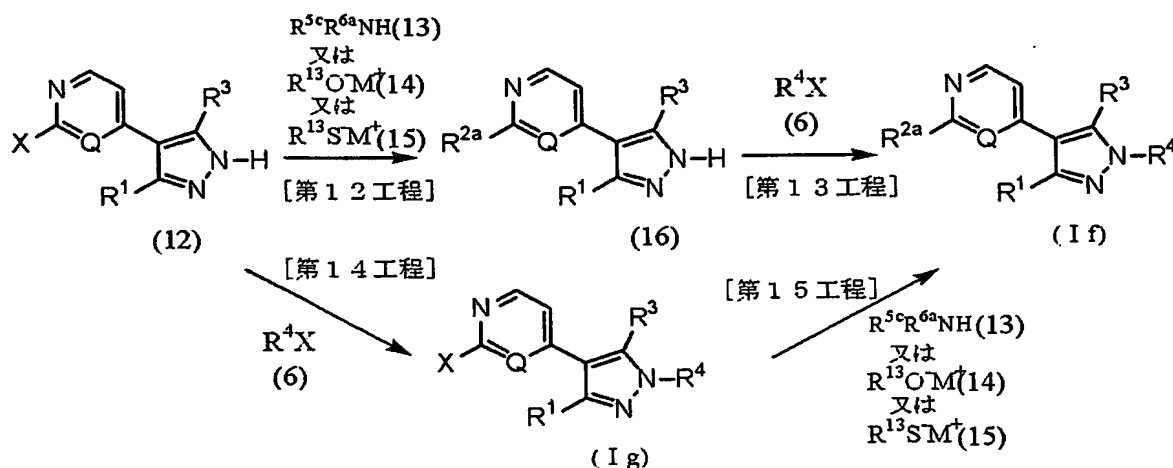
【0096】

[方法5]

「方法5」は一般式(I)において、 R^2 が、 C_1-C_6 アルキル基若しくは C_3-C_7 シクロアルキル基で置換されてもよいアミノ基、 C_1-C_6 アルコキシ基若しくは C_1-C_6 アルキルチオ基である本発明のピラゾール化合物(I f)及び R^2 がハロゲン原子である本発明のピラゾール化合物(I g)を製造する別法である。

【0097】

【化13】



【0098】

(式中、R¹、R³、R⁴、R¹³、Q及びXは前記と同意義を示し、R^{5c}及びR^{6a}は、同一又は相異なって、水素原子、C₁－C₆アルキル基若しくはC₃－C₇シクロアルキル基を示し、R^{2a}は基－NR^{5c}R^{6a}、C₁－C₆アルコキシ基又はC₁－C₆アルキルチオ基を示し、M⁺は陽イオンを示す。M⁺の定義における「陽イオン」としては、例えば、カリウムイオン、ナトリウムイオン、銀イオン若しくは銅(I)イオンのような1価の金属イオンを挙げることができる。)

第12工程は、有機溶媒中、ピラゾール化合物(12)と化合物(13)、化合物(14)又は化合物(15)とを求核置換反応させることにより、ピラゾール化合物(16)を製造する工程である。

【0099】

ピラゾール化合物(12)は、前記「第3工程」又は「第8工程」により製造することができる。

化合物(13)、化合物(14)及び化合物(15)は、公知であるか、又は公知の化合物より公知の方法に従って製造することができる。

化合物(13)、化合物(14)及び化合物(15)の使用量は、ピラゾール

化合物 (1 2) に対して、通常、1 乃至 1 0 0 倍モルが用いられ、好ましくは、5 乃至 5 0 倍モルである。

使用される有機溶媒としては、反応を阻害せず、原料物質をある程度溶解するものであれば特に限定されず、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール若しくはブタノール等のアルコール類；テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル、ジオキサン若しくはジグライム等のエーテル類；N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン若しくはヘキサメチルホスホリルアミド等のアミド類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類；又はこれらの混合溶媒を挙げることができる。

反応温度は、原料化合物、試薬又は溶媒等によって変化するが、封管中、通常、5 0℃乃至 2 5 0℃であり、好ましくは、5 0℃乃至 2 0 0℃である。

反応時間は、反応温度によって変化するが、通常、1 時間乃至 4 8 時間であり、好ましくは、1 時間乃至 2 4 時間である。

【0 1 0 0】

第 1 3 工程においては、ピラゾール化合物 (1 2) と化合物 (1 3) との反応は、酸を用いて行うこともできる。この場合、有機溶媒は必ずしも必要ではない。

使用される酸としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、沃化水素酸、硫酸若しくは硝酸等の無機酸類；又はメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸若しくはカンファースルホン酸等のスルホン酸類を挙げることができ、好ましくは、無機酸類であり、特に好ましくは、塩酸である。

酸の使用量としては、ピラゾール化合物 (1 2) に対して、通常、1 乃至 1 0 0 倍モルが用いられ、好ましくは、5 乃至 5 0 倍モルである。

この場合の化合物 (1 3) の使用量は、ピラゾール化合物 (1 2) に対して、通常、1 乃至 1 0 0 倍モルが用いられ、好ましくは、5 乃至 5 0 倍モルである。

反応温度は、原料化合物、試薬又は溶媒等によって変化するが、通常、5 0℃乃至 2 0 0℃であり、好ましくは、5 0℃乃至 1 5 0℃である。

反応時間は、反応温度によって変化するが、通常、1 時間乃至 2 4 時間であり

、好ましくは、1時間乃至12時間である。

【0101】

第13工程は、有機溶媒中、ピラゾール化合物(16)とハロゲン化合物(6)とを反応させることにより、本発明のピラゾール化合物(I f)を製造する工程である。本工程は、ピラゾール化合物(5)の代わりにピラゾール化合物(16)を使用する他は、前記「第4工程」に準じて行われる。

【0102】

第14工程は、有機溶媒中、ピラゾール化合物(12)とハロゲン化合物(6)とを反応させることにより、本発明のピラゾール化合物(I g)を製造する工程である。本工程は、ピラゾール化合物(5)の代わりにピラゾール化合物(12)を使用する他は、前記「第4工程」に準じて行われる。

【0103】

第15工程は、有機溶媒中、ピラゾール化合物(I g)と化合物(13)、化合物(14)又は化合物(15)とを求核置換反応させることにより、本発明のピラゾール化合物(I f)を製造する工程である。本工程は、ピラゾール化合物(12)の代わりにピラゾール化合物(I g)を使用する他は、前記「第12工程」に準じて行われる。

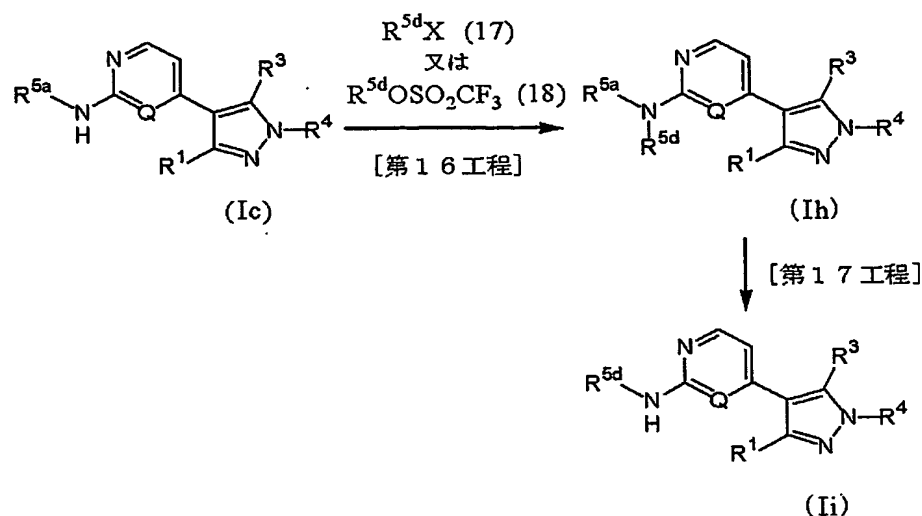
【0104】

[方法6]

「方法6」は一般式(I)において、 R^2 が、 C_1-C_6 アルコキシカルボニル基及び C_1-C_6 アルキル基又はフルオロ C_1-C_6 アルキル基で二置換されたアミノ基である本発明のピラゾール化合物(I h)、及び R^2 が、 C_1-C_6 アルキル基又はフルオロ C_1-C_6 アルキル基で一置換されたアミノ基である本発明のピラゾール化合物(I i)を製造する別法である。

【0105】

【化 1 4】



【0106】

(式中、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^{5a} 、 Q 及び X は前記と同意義を示し、 R^{5d} は、 C_1-C_6 アルキル基又はフルオロ C_1-C_6 アルキル基を示す。)

第16工程は、有機溶媒中、ピラゾール化合物(Ic)とハロゲン化合物(17)又はトリフレート化合物(18)とを、塩基を用いて反応させることにより、本発明のピラゾール化合物(Ih)を製造する工程である。

【0107】

ハロゲン化合物(17)及びトリフレート化合物(18)は、公知であるか、又は公知の化合物より公知の方法に従って製造することができる。

ハロゲン化合物(17)及びトリフレート化合物(18)の使用量は、ピラゾール化合物(Ic)に対して、通常、1乃至20倍モルが用いられ、好ましくは、2乃至10倍モルである。

使用される塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ピリジン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセン若しくはジイソプロピルエチルアミン等のアミン類；水素化ナトリウム、水素化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化カリウム若しくは水酸化ナトリウム等の

無機塩基；又はメチルリチウム、ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、ナトリウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド若しくはカリウム-*t*-ブトキシド等の有機塩基を挙げることができ、好ましくは、水素化ナトリウムである。

塩基の使用量としては、ピラゾール化合物（I c）に対して、通常、1乃至10倍モルが用いられ、好ましくは、1乃至5倍モルである。

使用される有機溶媒としては、反応を阻害せず、原料物質をある程度溶解するものであれば特に限定されず、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジオキサン若しくはジグライム等のエーテル類；N，N-ジメチルホルムアミド、N，N-ジメチルアセトアミド若しくはN-メチル-2-ピロリドン等のアミド類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類；又はこれらの混合溶媒を挙げることができ、好ましくは、アミド類であり、特に好ましくは、N，N-ジメチルホルムアミドである。

反応温度は、原料化合物、試薬又は溶媒等によって変化するが、通常、0℃乃至200℃であり、好ましくは、0℃乃至150℃である。

反応時間は、反応温度によって変化するが、通常、1時間乃至24時間であり、好ましくは、1時間乃至8時間である。

【0108】

第17工程は、本発明のピラゾール化合物（I h）を有機溶媒中、酸を用いて反応させることにより本発明のピラゾール化合物（I i）を製造する工程である。本工程は、化合物（I c）の代わりに化合物（I h）を使用する他は、前記「第10工程」に準じて行われる。

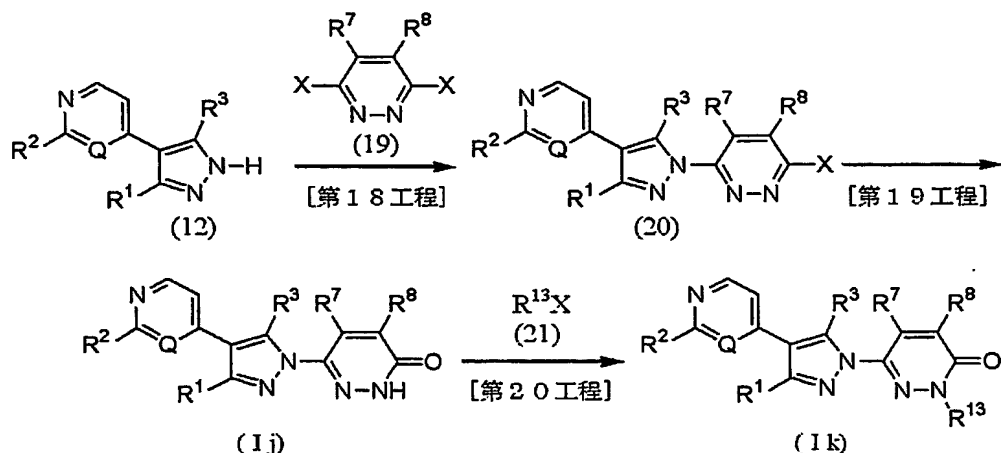
【0109】

〔方法7〕

「方法7」は一般式（I）において、R⁴が一般式（I I）で表わされる基であり、R⁹が水素原子である本発明のピラゾール化合物（I j）、及びR⁹がC₁-C₆アルキル基である本発明のピラゾール化合物（I k）を製造する別法である。

【0110】

【化15】



【0111】

(式中、R¹、R²、R³、R⁷、R⁸、R¹³、Q及びXは前記と同意義を示す。)

【0112】

第18工程は、ピラゾール化合物(12)とハロゲン化合物(19)とを、有機溶媒中、塩基を用いて反応させることによりピラゾール化合物(20)を製造する工程である。本工程は、ハロゲン化合物(6)の代わりにハロゲン化合物(19)を使用する他は、前記「第4工程」に準じて行われる。

【0113】

ハロゲン化合物(19)は、公知であるか、又は、公知の化合物より公知の方法に従って製造することができる。

【0114】

第19工程は、水、又は水と有機溶媒の混合溶媒中で、ピラゾール化合物(20)を、酸を用いて加水分解を行うことにより、本発明のピラゾール化合物(Ij)を製造する工程である。

【0115】

使用される酸としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、沃化水素酸、硫酸若しく

は硝酸等の無機酸類；メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸若しくはカンファースルホン酸等のスルホン酸類を挙げることができ、好ましくは、無機酸類であり、特に好ましくは、塩酸である。

酸の使用量としては、ピラゾール化合物（20）に対して、通常、1乃至100倍モルが用いられ、好ましくは、5乃至50倍モルである。

使用される溶媒は水、又は水と有機溶媒（例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール若しくはエチレングリコール等のアルコール類；テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジオキサン若しくはジグライム等のエーテル類；N，N-ジメチルホルムアミド、N，N-ジメチルアセトアミド若しくはN-メチル-2-ピロリドン等のアミド類；又はジメチルスルホキシド等のスルホキシド類又はこれらの混合溶媒を挙げることができ、好ましくは、エーテル類）との混合溶媒で行われる。

反応温度は、原料化合物、試薬又は溶媒等によって変化するが、通常、50℃乃至150℃であり、好ましくは、50℃乃至100℃である。

反応時間は、反応温度によって変化するが、通常、1時間乃至24時間であり、好ましくは、1時間乃至12時間である。

【0116】

第20工程は、不活性ガス雰囲気下、有機溶媒中、化合物（Ij）とハロゲン化合物（21）とを、塩基を用いて反応させることにより本発明の化合物（Ik）を製造する工程である。

【0117】

ハロゲン化合物（21）は、公知であるか、又は、公知の化合物より公知の方法に従って製造することができる。

使用される不活性ガスとは、本反応に不活性な気体をいい、例えば、アルゴン、窒素ガス又はヘリウムガス等を挙げることができ、反応容器に導入する状態で使用する。

使用される有機溶媒としては、反応を阻害せず、原料物質をある程度溶解するものであれば特に限定されず、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル、ジオキサン

若しくはジグライム等のエーテル類；N，N-ジメチルホルムアミド、N，N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン若しくはヘキサメチルホスホリルアミド等のアミド類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類；又はこれらの混合溶媒を挙げることができ、好ましくは、非プロトン性極性溶媒であり、特に好ましくは、N，N-ジメチルホルムアミドである。

使用される塩基としては、例えば、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム若しくは炭酸水素カリウム等のアルカリ金属炭酸塩；又はトリエチルアミン、1，8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン若しくはジイソプロピルエチルアミン等の有機アミン類を挙げることができ、好ましくは、アルカリ金属炭酸塩であり、特に好ましくは、炭酸カリウムである。

塩基の使用量としては、ピラゾール化合物(I j)に対して、通常、1乃至5倍モルが用いられ、好ましくは、1乃至2倍モルである。

ハロゲン化合物(21)の使用量は、ピラゾール化合物(I j)に対して、通常、1乃至10倍モルが用いられ、好ましくは、1乃至3倍モルである。

反応温度は、原料化合物、試薬又は溶媒等によって変化するが、通常、0℃乃至100℃であり、好ましくは、0℃乃至50℃である。

反応時間は、反応温度によって変化するが、通常、1時間乃至48時間であり、好ましくは、1時間乃至24時間である。

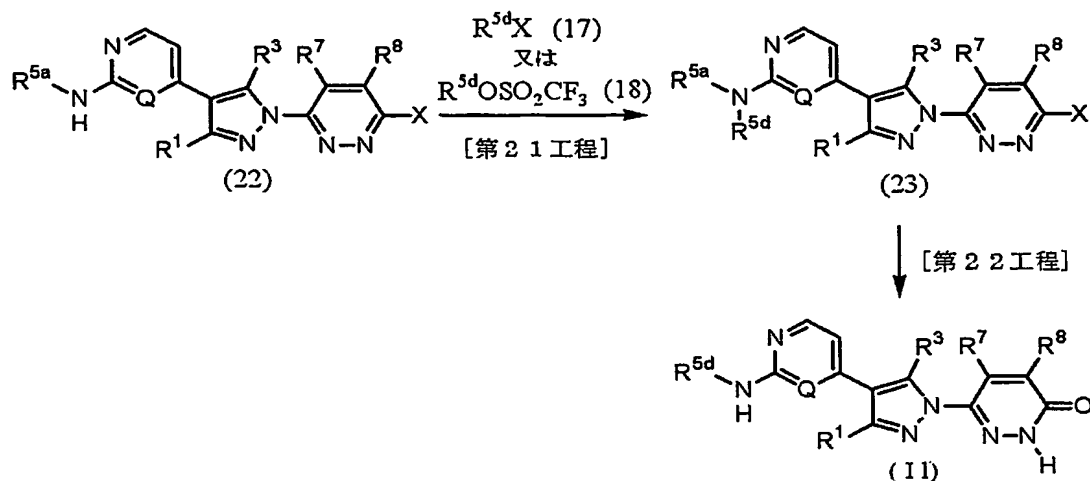
【0118】

[方法8]

「方法8」は一般式(I)において、 R^4 が一般式(II)で表わされる基であり、 R^2 が、 C_1-C_6 アルキル基又はフルオロ C_1-C_6 アルキル基で置換されたアミノ基である本発明のピラゾール化合物(I1)を製造する別法である。

【0119】

【化 1 6】



【0 1 2 0】

(式中、 R^1 、 R^3 、 R^{5a} 、 R^{5d} 、 R^7 、 R^8 、 Q 及び X は前記と同意義を示す。)

第21工程は、ピラゾール化合物(22)とハロゲン化合物(17)又はトリフレート化合物(18)とを、有機溶媒中、塩基を用いて反応させることによりピラゾール化合物(23)を製造する工程である。本工程は、ピラゾール化合物(Ic)の代わりにピラゾール化合物(22)を使用する他は、前記「第16工程」に準じて行われる。

【0 1 2 1】

ピラゾール化合物(22)は、ピラゾール化合物(20)において、 R^2 が C_{1-C_6} アルキルカルボニルアミノ基である化合物であり、前記「第18工程」により製造することができる。

【0 1 2 2】

第22工程は、有機溶媒中、ピラゾール化合物(23)を、酸を用いて反応させることにより本発明のピラゾール化合物(11)を製造する工程である。

本工程は、前記「第17工程」に準じてC₁－C₆アルキル－カルボニル基を脱保護し、引き続き前記「第19工程」に準じて加水分解することにより行われる。

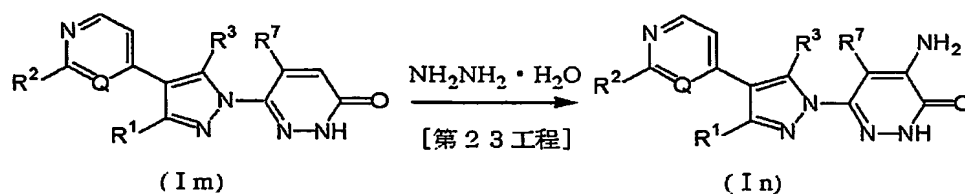
【0123】

[方法9]

「方法9」は一般式(I)において、R⁴が一般式(II)で表わされる基であり、R⁸がアミノ基であり、R⁹が水素原子である本発明の化合物(I_n)を製造する別法である。

【0124】

【化17】



【0125】

(式中、R¹、R²、R³、R⁷及びQは前記と同意義を示す。)

第23工程は、有機溶媒中、ピラゾール化合物(I_m)とヒドラジン－水和物を反応させることにより、本発明のピラゾール化合物(I_n)を製造する工程である。本工程は、例えば、Heterocycles, 29, 1077(1989)記載の方法に準じて行われる。

【0126】

化合物(I_m)は、化合物(I_j)において、R⁸が水素原子である化合物であり、前記「第18、19工程」により製造することができる。

【0127】

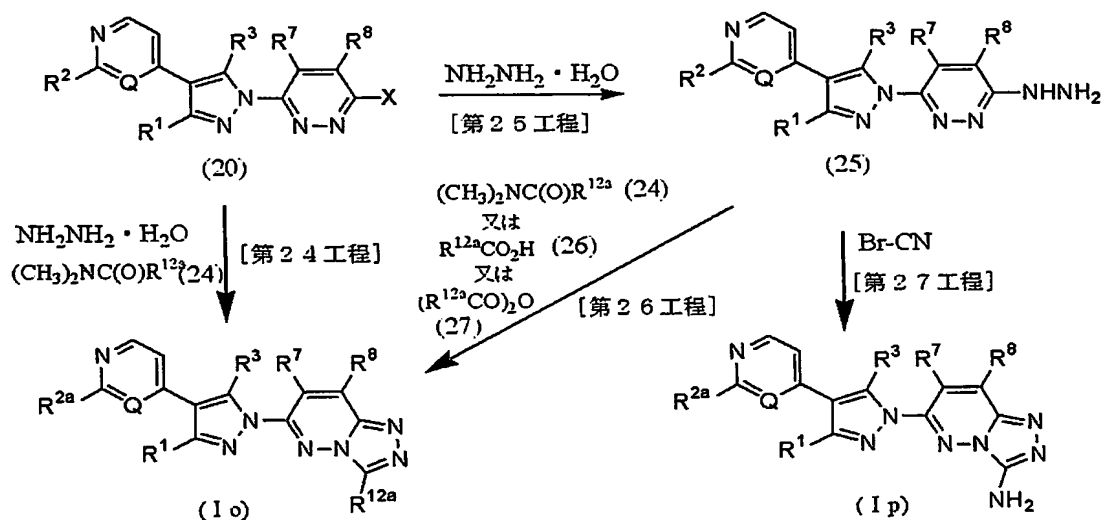
[方法10]

「方法10」は一般式(I)において、R⁴が一般式(III)で表わされる

基であり、 R^{12} が水素原子、 C_1-C_6 アルキル基又はハロゲン C_1-C_6 アルキル基である本発明のピラゾール化合物 (I o) 及び、 R^{12} がアミノ基である本発明の化合物 (I p) を製造する別法である。

【0128】

【化18】



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^7 、 R^8 、 Q 及び X は前記と同意義を示し、 R^{12a} は水素原子、 C_1-C_6 アルキル基又はハロゲン C_1-C_6 アルキル基を示す。)

第24工程は、有機溶媒中、ピラゾール化合物 (20)、ヒドラジンー水和物と化合物 (24) とを反応させて環化させることにより、本発明の化合物 (I o) を製造する工程である。

【0129】

ピラゾール化合物 (20) は、前記「第18工程」により製造することができる。

化合物 (24) は、公知であるか、又は公知の化合物より公知の方法に従って製造することができる。

使用される有機溶媒としては、反応を阻害せず、原料物質をある程度溶解する

ものであれば特に限定されず、例えば、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン若しくはエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール若しくはエチレングリコール等のアルコール類；N，N-ジメチルホルムアミド、N，N-ジメチルアセトアミド若しくはジメチルスルホキシドのような非プロトン性極性溶媒；アセトニトリルのようなニトリル類；酢酸メチル、酢酸エチルのようなエステル類；ベンゼン、トルエン若しくはキシレンのような芳香族炭化水素類；又はこれらの混合溶媒を挙げることができ、好ましくは、アルコール類である。

ヒドラジーン水和物の使用量としては、ピラゾール化合物（20）に対して、通常、1乃至100倍モルが用いられ、好ましくは、25乃至50倍モルである。

化合物（24）の使用量としては、ピラゾール化合物（20）に対して、通常、20乃至100倍モルが用いられ、好ましくは、40乃至80倍モルである。

反応温度は、原料化合物、試薬又は溶媒等によって変化するが、通常、0℃乃至200℃であり、好ましくは、50℃乃至150℃である。

反応時間は、反応温度によって変化するが、通常、1時間乃至24時間であり、好ましくは、1時間乃至10時間である。

【0130】

第25工程は、有機溶媒中、ピラゾール化合物（20）とヒドラジーン水和物とを反応させることによりピラゾール化合物（25）を製造する工程である。

【0131】

ヒドラジーン水和物の使用量は、ピラゾール化合物（20）に対して、通常、1乃至50倍モルが用いられ、好ましくは、5乃至30倍モルである。

使用される有機溶媒としては、反応を阻害せず、原料物質をある程度溶解するものであれば特に限定されず、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン若しくはメシチレン等の芳香族炭化水素類；メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール若しくはエチレングリコール等のアルコール類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン若しくはジオキサンのようなエーテ

ル類；又はこれらの混合溶媒を挙げることができ、好ましくは、アルコール類である。

反応温度は、原料化合物、試薬又は溶媒等によって変化するが、通常、0℃乃至200℃であり、好ましくは、50乃至150℃である。

反応時間は、反応温度によって変化するが、通常、1時間乃至24時間であり、好ましくは、1時間乃至10時間である。

【0132】

第26工程は、有機溶媒中、ピラゾール化合物(25)と、化合物(24)、化合物(26)又は化合物(27)とを反応させて環化することにより、本発明のピラゾール化合物(Io)を製造する工程である。

【0133】

化合物(26)及び化合物(27)は、公知であるか、又は公知の化合物より公知の方法に従って製造することができる。

反応は無溶媒で行われるか、若しくは有機溶媒中で行われ、使用される有機溶媒としては、反応を阻害せず、原料物質をある程度溶解するものであれば特に限定されず、例えば、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン若しくはエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール若しくはエチレングリコール等のアルコール類；N，N-ジメチルホルムアミド、N，N-ジメチルアセトアミド若しくはジメチルスルホキシドのような非プロトン性極性溶媒；アセトニトリルのようなニトリル類；酢酸メチル若しくは酢酸エチルのようなエステル類；ベンゼン、トルエン若しくはキシレンのような芳香族炭化水素類；又はこれらの混合溶媒を挙げることができ、好ましくは、アルコール類である。

化合物(24)、化合物(26)又は化合物(27)で表わされる化合物の使用量は、ピラゾール化合物(25)に対して、通常、1乃至50倍モルが用いられ、好ましくは、10乃至30倍モルである。

反応温度は、原料化合物、試薬又は溶媒等によって変化するが、通常、0℃乃至200℃であり、好ましくは、50℃乃至150℃である。

反応時間は、反応温度によって変化するが、通常、1時間乃至24時間であり

、好ましくは、1時間乃至10時間である。

【0134】

第27工程は、ピラゾール化合物(25)を有機溶媒中、臭化シアンと反応させて環化することにより、本発明のピラゾール化合物(Ip)を製造する工程である。本工程は、例えば、J. Med. Chem., 37, 2153(1994)記載の方法に準じて行われる。

【0135】

前記各反応終了後、目的化合物は常法に従って、反応混合物より採取される。例えば、反応混合物を適宜中和し、また、不溶物が存在する場合には、濾過により除去した後、水と混和しない酢酸エチルのような有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等の乾燥剤で乾燥後、溶媒を留去することによって得られる。

得られた目的化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、再沈殿、又は、通常、有機化合物の分離精製に慣用されている方法(例えば、シリカゲル、アルミナのような担体を用いた吸着カラムクロマトグラフィー法、イオン交換クロマトグラフィー法、又は、シリカゲル若しくはアルキル化シリカゲルによる順相・逆相カラムクロマトグラフィー法(好適には、高速液体クロマトグラフィーである。))を適宜組み合わせ、適切な溶離液で溶出することによって分離、精製することができる。

【0136】

本発明の一般式(I)を有する化合物、その薬理上許容される塩又は誘導体の投与形態としては、例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤もしくはシロップ剤等による経口投与、または注射剤もしくは座剤等による非経口投与を挙げることができる。これらの製剤は、賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤、安定剤、矯味矯臭剤、希釈剤等の添加剤を用いて周知の方法で製造される。

【0137】

本発明の一般式(I)を有する化合物及びその薬理上許容される塩又は誘導体の使用量は、症状、年齢、投与方法等によって異なるが、例えば、経口投与の場合には、成人に対して1日あたり、下限として0.1mg(好ましくは0.5m

g)、上限として、2000mg (好ましくは500mg) を1回または数回に分けて、症状に応じて投与することが望ましい。静脈内投与の場合には、成人に対して1日当たり、下限として0.01mg (好ましくは0.05mg)、上限として、200mg (好ましくは50mg) を1回または数回に分けて、症状に応じて投与することが望ましい。

【0138】

【発明の効果】

本発明の、一般式(I)で表される化合物は、優れたP38MAPキナーゼ阻害作用及びそれに基づく優れた炎症性サイトカイン産生抑制作用(特に、IL-1 β 、TNF- α 産生抑制作用)を有しており、経口吸収性が良好であり、且つ、毒性が低いので、医薬として有用であり、特に、炎症性サイトカインが関与する疾患の予防剤又は治療剤として有用である。より具体的には、本発明の化合物は、鎮痛・抗炎症剤、抗ウイルス剤、及び慢性関節リウマチ、変形性関節症、アレルギー性疾患、喘息、敗血症、乾せん、骨粗鬆症、自己免疫疾患(例えば、全身性エリトマトーデス、潰瘍性大腸炎、クローン病等)、糖尿病、糸球体腎炎、動脈硬化症の予防剤又は治療剤として有用であり、特に、鎮痛・抗炎症剤、及び慢性関節リウマチ、変形性関節症、アレルギー性疾患、敗血症、乾せん、骨粗鬆症、潰瘍性大腸炎、糖尿病、動脈硬化症の予防剤又は治療剤として有用である。

【0139】

以下に参考例、実施例及び試験例を挙げて、本発明について更に具体的に詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。なお、実施例の物性におけるR_f値は、薄層クロマトグラフィー(メルク社製、TLCプレートシリカゲル60F254(商品名))を用いて測定した値であり、括弧内の記載は展開溶媒(容量比)を表す。

【0140】

【実施例】

実施例1

3-(4-フルオロフェニル)-1-(1,6-ジヒドロ-6-オキソピリダジン-3-イル)-4-(ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール(例示化合物)

番号 1-42)

1-1) 3-ジメチルアミノ-1-(4-フルオロフェニル)-2-(ピリジン-4-イル)-2-プロペン-1-オン

1-(4-フルオロフェニル)-2-(ピリジン-4-イル) エタン-1-オン (I. Lantos et al., J. Med. Chem., 27(1), 72(1984)参照) 3.00 g (13.9 mmol) のテトラヒドロフラン 5 ml 溶液に、N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール 5.0 ml (37.6 mmol) を添加した。添加後、室温で 3 時間攪拌した。

反応終了後、反応溶液を減圧濃縮して得られた残渣を、ヘキサン 15 ml で再結晶することにより、標記の化合物 1.24 g を黄褐色粉末として得た。(収率 33%)

Rf 値: 0.45 (クロロホルム: メタノール = 9:1)。

マススペクトル (CI, m/z): 271 ($M^+ + 1$)。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (CDCl_3 , δ ppm): 2.80(s, 6H), 6.93-7.01(m, 2H), 7.05-7.07(m, 2H), 7.39-7.47(m, 3H), 8.48-8.50(m, 2H)。

【0141】

1-2) 3-(4-フルオロフェニル)-4-(ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール

実施例 1-1) で得られた 3-ジメチルアミノ-1-(4-フルオロフェニル)-2-(ピリジン-4-イル)-2-プロペン-1-オン 339 mg (1.25 mmol) のエタノール 2.5 ml 溶液に、ヒドラジン-水和物 160 mg (3.20 mmol) を添加した。添加後、室温で 14 時間攪拌した。

反応終了後、反応溶液を減圧濃縮して、得られた粗結晶を混合溶媒 (クロロホルム: メタノール = 9:1 (V/V)) 5 ml で洗浄することにより、標記の化合物 215 mg を微黄色粉末として得た。(収率 72%)

Rf 値: 0.55 (クロロホルム: メタノール = 9:1)。

マススペクトル (CI, m/z): 240 ($M^+ + 1$)。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (DMSO-d_6 , δ ppm): 7.22-7.30(m, 4H), 7.42-7.48(m, 2H), 8.12(brs, 1H), 8.45(dd, $J_1=4.4\text{Hz}$, $J_2=1.7\text{Hz}$, 2H), 13.35(brs, 1H)。

【0142】

1-3) 1-(6-クロロピリダジン-3-イル)-3-(4-フルオロフェニル)-4-(ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール

水素化ナトリウム（鉱物油60%分散物）0.48g（12.0mmol）のテトラヒドロフラン30ml溶液に、アルゴン雰囲気下、攪拌しながら実施例1-2)で得られた3-(4-フルオロフェニル)-4-(ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール2.39g（10.0mmol）を添加した。添加後15分間、室温で攪拌し、次いで3, 6-ジクロロピリダジン1.64g（11.0mmol）を添加した。更に1時間、室温で攪拌し、次いで50℃で45分間加熱攪拌した。

反応終了後、反応溶液を氷水200mlに注加し、飽和塩化アンモニウム水で中和し、混合溶媒（クロロホルム：メタノール=9：1（V/V））500mlで抽出した。有機層を水、次いで飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；クロロホルム：酢酸エチル：メタノール=30：4：1（V/V/V））に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮した。得られた粗結晶を混合溶媒（クロロホルム：メタノール=9：1（V/V））50mlで洗浄することにより、標記の化合物1.42gを白色粉末として得た。（収率40%）

Rf値：0.36（クロロホルム：酢酸エチル：メタノール=30：4：1）。

マススペクトル（CI, m/z）：352（M⁺+1）。

¹H-NMRスペクトル（DMSO-d₆, δ ppm）：7.28-7.39(m, 4H), 7.53-7.60(m, 2H), 8.15(d, J=9.3Hz, 1H), 8.38(d, J=9.3Hz, 1H), 8.55(dd, J₁=2.9Hz, J₂=1.7Hz, 2H), 9.29(s, 1H)。

【0143】

1-4) 3-(4-フルオロフェニル)-1-(1,6-ジヒドロ-6-オキソピリダジン-3-イル)-4-(ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール

実施例1-3)で得られた1-(6-クロロピリダジン-3-イル)-3-(4-フルオロフェニル)-4-(ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール35

2 mg (1.00 mmol) の酢酸 9 ml 溶液に水 3 ml を加え、110℃で4時間加熱撹拌した。

反応終了後、反応溶液を減圧濃縮して、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；クロロホルム：メタノール＝19：1（V/V））に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮した。得られた粗結晶を混合溶媒（ジイソプロピルエーテル：メタノール＝19：1（V/V））40 ml で洗浄することにより、標記の化合物 249 mg をベージュ色粉末として得た。（収率75%）
Rf 値：0.40（クロロホルム：メタノール＝9：1）。

マスペクトル（CI, m/z）：334（M⁺+1）。

¹H-NMR スペクトル（DMSO-d₆, δ ppm）：7.17(d, J=10.0Hz, 1H), 7.30-7.36(m, 2H), 7.55-7.60(m, 2H), 7.74(d, J=6.4Hz, 2H), 8.13(d, J=10.0Hz, 1H), 8.73(d, J=5.6Hz, 2H), 9.10(s, 1H), 13.23(s, 1H)。

【0144】

実施例2

4-（2-アミノピリジン-4-イル）-3-（4-フルオロフェニル）-1-（1,6-ジヒドロ-6-オキソピリダジン-3-イル）-1H-ピラゾール（
例示化合物番号1-73）

2-1) 2-（2-tert-ブトキシカルボニルアミノピリジン-4-イル）-3-ジメチルアミノ-1-（4-フルオロフェニル）-2-プロペン-1-オン

2-（2-tert-ブトキシカルボニルアミノピリジン-4-イル）-1-（4-フルオロフェニル）エタン-1-オン（WO0174811号公報参照）10.0 g（30.3 mmol）のテトラヒドロフラン 50 ml 溶液に、N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール 6.04 ml（45.5 mmol）及びトリエチルアミン 4.64 ml（33.3 mmol）を添加し、4時間加熱還流した。

反応終了後、反応溶液を減圧濃縮して、得られた粗結晶を混合溶媒（ジイソプロピルエーテル：メタノール＝19：1（V/V））50 ml で洗浄することにより、標記の化合物 10.7 g を淡黄色粉末として得た。（収率92%）

Rf 値：0.83（クロロホルム：メタノール＝9：1）。

マスペクトル (CI, m/z) : 386 ($M^+ + 1$)。

^1H -NMR スペクトル (CDCl_3 , δ ppm) : 1.52(s, 9H), 2.84(s, 6H), 6.71-6.73(m, 1H), 6.91-7.02(m, 2H), 7.35(s, 1H), 7.42-7.48(m, 2H), 7.61-7.82(m, 2H), 8.09(dd, $J_1=4.4\text{Hz}$, $J_2=1.7\text{Hz}$, 1H)。

【0145】

2-2) 4-(2-*t*-ブトキシカルボニルアミノピリジン-4-イル)-3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール

実施例 2-1) で得られた 2-(2-*t*-ブトキシカルボニルアミノピリジン-4-イル)-3-ジメチルアミノ-1-(4-フルオロフェニル)-2-プロペン-1-オン 1.80 g (4.67 mmol) の混合溶液 (テトラヒドロフラン/メタノール=1:1 (V/V)) 54 ml に、ヒドラジン-水和物 544 μ l (11.2 mmol) を添加した。添加後、更に 2 時間室温で撹拌した。

反応終了後、反応溶液を減圧濃縮して、得られた粗結晶をジイソプロピルエーテル 30 ml で洗浄することにより、標記の化合物 1.56 g を白色粉末として得た。(収率 95%)

Rf 値: 0.31 (ヘキサン: 酢酸エチル=1:1)。

マスペクトル (CI, m/z) : 355 ($M^+ + 1$)。

^1H -NMR スペクトル ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm) : 1.42(s, 9H), 6.83-6.86(m, 1H), 7.21-7.27(m, 2H), 7.41-7.47(m, 2H), 7.73(dd, $J_1=1.4\text{Hz}$, $J_2=0.7\text{Hz}$, 1H), 8.10-8.12(m, 2H), 9.63(s, 1H), 13.32(brs, 1H)。

【0146】

2-3) 4-(2-*t*-ブトキシカルボニルアミノピリジン-4-イル)-1-(6-クロロピリダジン-3-イル)-3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール

3-(4-フルオロフェニル)-4-(ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾールの代わりに、実施例 2-2) で得られた 4-(2-*t*-ブトキシカルボニルアミノピリジン-4-イル)-3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール 2.00 g (5.64 mmol) を用いた他は、実施例 1-3) と同様に反応させて標記の化合物 2.50 g を淡ベージュ色粉末として得た。(収率 95%)

R f 値: 0.26 (酢酸エチル: ヘキサン = 1 : 5)。

マススペクトル (C I, m/z): 467 ($M^+ + 1$)。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.43 (s, 9H), 7.01 (dd, $J_1=5.1\text{Hz}$, $J_2=1.5\text{Hz}$, 1H), 7.23-7.32 (m, 2H), 7.55-7.59 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 8.15 (d, $J=9.3\text{Hz}$, 1H), 8.21 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 8.39 (d, $J=9.3\text{Hz}$, 1H), 9.19 (s, 1H), 9.77 (s, 1H)。

【0147】

2-4) 4-(2-アミノピリジン-4-イル)-3-(4-フルオロフェニル)-1-(1,6-ジヒドロ-6-オキソピリダジン-3-イル)-1H-ピラゾール

実施例 2-3) で得られた 4-(2-*t*-ブトキシカルボニルアミノピリジン-4-イル)-1-(6-クロロピリダジン-3-イル)-3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール 5.50 g (11.8 mmol) の 4N 塩酸/ジオキサン溶液 (市販品) 30 ml を、90℃ で 150 分間加熱撹拌した。次いで、水 15 ml 及び濃塩酸 10 ml を添加し、更に 90℃ で 7 時間加熱撹拌した。

反応終了後、反応液を水 200 ml に注加し、1N 水酸化ナトリウム水溶液で中和後、生成した沈殿物を濾取した。得られた濾取物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; クロロホルム: メタノール = 14 : 1 (V/V)) に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮した。得られた粗結晶を混合溶媒 (クロロホルム: メタノール = 9 : 1 (V/V)) 10 ml で洗浄することにより、標記の化合物 980 mg を白色粉末として得た。(収率 24%)

R f 値: 0.14 (クロロホルム: メタノール = 9 : 1)。

マススペクトル (C I, m/z): 349 ($M^+ + 1$)。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (DMSO- d_6 , δ ppm): 5.90 (s, 2H), 6.38 (s, 1H), 6.41-6.43 (m, 1H), 7.13 (d, $J=10.0\text{Hz}$, 1H), 7.23-7.31 (m, 2H), 7.52-7.58 (m, 2H), 7.87 (dd, $J_1=5.6\text{Hz}$, $J_2=0.5\text{Hz}$, 1H), 8.13 (d, $J=10.0\text{Hz}$, 1H), 8.56 (s, 1H), 13.08 (s, 1H)。

【0148】

実施例 3

3-(4-フルオロフェニル)-1-(1,6-ジヒドロ-6-オキソピリダジン-3-イル)-4-(2-メチルアミノピリジン-4-イル)-1H-ピラゾ

ール (例示化合物番号 1-74)

3-1) 4-(2-(4-フルオロフェニル)-1-(6-クロロピリダジン-3-イル)-3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール

実施例 2-3 で得られた 4-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノピリジン-4-イル)-1-(6-クロロピリダジン-3-イル)-3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール 880 mg (1.88 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド 100 ml 溶液に、水素化ナトリウム (鉱物油 60% 分散物) 226 mg (5.64 mmol) を 0℃ で加え、冷却浴をはずして室温まで徐々に昇温させた。次いで、ヨウ化メチルを 1.18 ml (18.8 mmol) 添加し、40℃ で 30 分間加熱攪拌した。

反応終了後、反応溶液を飽和塩化アンモニウム水溶液 700 ml にゆっくり追加し、析出してきた固体をクロロホルム 900 ml で抽出した。有機層を水、次いで飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル = 3:1 (V/V)) に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮した。得られた粗結晶をジイソプロピルエーテル 10 ml で洗浄することにより、標記の化合物 360 mg を白色粉末として得た。(収率 40%)

R_f 値: 0.49 (酢酸エチル: ヘキサン = 1:1)。

マススペクトル (CI, m/z): 481 (M⁺+1)。

¹H-NMR スペクトル (DMSO-d₆, δ ppm): 1.40 (s, 9H), 3.30 (s, 3H), 7.15 (dd, J₁=5.1 Hz, J₂=1.6 Hz, 1H), 7.27-7.35 (m, 2H), 7.54-7.61 (m, 2H), 7.67-7.68 (m, 1H), 8.14 (d, J=9.3 Hz, 1H), 8.35 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.38 (d, J=9.3 Hz, 1H), 9.24 (s, 1H)。

【0149】

3-2) 3-(4-フルオロフェニル)-1-(1,6-ジヒドロ-6-オキソピリダジン-3-イル)-4-(2-メチルアミノピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール

4-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノピリジン-4-イル)-1-(6-クロロピリダジン-3-イル)-3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾ

ールの代わりに、実施例 3-1) で得られた 4- {2- [(t-ブトキシカルボニル) メチルアミノ] ピリジン-4-イル} -1-(6-クロロピリダジン-3-イル)-3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール 330 mg (0.69 mmol) を用いた他は、実施例 2-4) と同様に反応させて標記の化合物 222 mg を淡ベージュ粉末として得た。(収率 89%)

Rf 値: 0.37 (クロロホルム: メタノール = 9:1)。

マススペクトル (CI, m/z): 363 ($M^+ + 1$)。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.78(d, $J=4.4\text{Hz}$, 3H), 6.55-6.57(m, 2H), 7.13-7.33(m, 4H), 7.53-7.60(m, 2H), 7.92(dd, $J_1=5.6\text{Hz}$, $J_2=0.7\text{Hz}$, 1H), 8.13(d, $J=10.0\text{Hz}$, 1H), 8.75(s, 1H), 13.14(s, 1H)。

【0150】

実施例 4

1-(5-アミノ-1,6-ジヒドロ-6-オキソピリダジン-3-イル)-4-(2-アミノピリジン-4-イル)-3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール (例示化合物番号 1-97)

実施例 2-4) で得られた 4-(2-アミノピリジン-4-イル)-3-(4-フルオロフェニル)-1-(1,6-ジヒドロ-6-オキソピリダジン-3-イル)-1H-ピラゾール 208 mg (0.60 mmol) とヒドラジン-水和物 1.2 ml (23.9 mmol) の混合物にエチレングリコール 3 ml を添加し、150℃で1時間加熱攪拌した。

反応終了後、反応溶液を氷水 50 ml に注加し、生成した沈殿物を濾取した。得られた濾取物を混合溶媒 (ジイソプロピルエーテル: メタノール = 19:1 (V/V)) 20 ml で洗浄することにより、標記の化合物 87.0 mg を淡ベージュ色粉末として得た。(収率 40%)

Rf 値: 0.54 (クロロホルム: メタノール = 9:1)。

マススペクトル (CI, m/z): 364 ($M^+ + 1$)。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (DMSO- d_6 , δ ppm): 5.88(s, 2H), 6.37(s, 1H), 6.41(dd, $J_1=5.1\text{Hz}$, $J_2=1.5\text{Hz}$, 1H), 6.86(brs, 2H), 7.00(s, 1H), 7.24-7.30(m, 2H), 7.50-7.55(m, 2H), 7.86(d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 8.46(s, 1H), 12.60(s, 1H)。

【0151】

実施例5

3-(4-フルオロフェニル)-4-(ピリジン-4-イル)-1-([1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-b] ピリダジン-6-イル)-1H-ピラゾール
(例示化合物番号2-60)

水素化ナトリウム(鉍物油60%分散物) 20.1mg (0.50mmol) のテトラヒドロフラン4.2ml 溶液に、アルゴン雰囲気下、攪拌しながら実施例1-2) で得られた3-(4-フルオロフェニル)-4-(ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール100mg (0.42mmol) を添加した。添加後10分間攪拌し、次いで6-クロロ-[1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-b] ピリダジン64.6mg (0.42mmol) を添加した。30分間、室温で攪拌し、次いで2時間加熱還流した。

反応終了後、反応溶液を氷水100ml に注加し、飽和塩化アンモニウム水溶液で中和し、混合溶媒(クロロホルム:メタノール=9:1 (V/V)) 100ml で抽出した。有機層を水、次いで飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒;クロロホルム:酢酸エチル:メタノール=15:4:1 (V/V/V)) に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮した。得られた粗結晶をジエチルエーテル10ml で洗浄することにより、標記の化合物43.3mg を白色粉末として得た。(収率26%)

Rf 値: 0.37 (クロロホルム:酢酸エチル:メタノール=5:4:1)。

マススペクトル(CI, m/z): 358 (M⁺+1)。

¹H-NMR スペクトル(DMSO-d₆, δ ppm): 7.30-7.39(m, 4H), 7.55-7.60(m, 2H), 8.13(d, J=10.0Hz, 1H), 8.56-8.58(m, 2H), 8.60(d, J=10.0Hz, 1H), 9.11(s, 1H), 9.69(s, 1H)。

【0152】

実施例6

3-(3,4-ジフルオロフェニル)-4-(ピリジン-4-イル)-1-([1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-b] ピリダジン-6-イル)-1H-ピラゾ

ール (例示化合物番号2-453)

6-1) 3-ジメチルアミノ-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-(ピリジン-4-イル)-2-プロペン-1-オン

1-(4-フルオロフェニル)-2-(ピリジン-4-イル) エタン-1-オンの代わりに、1-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-(ピリジン-4-イル) エタン-1-オン (US 5837719号公報参照) 2.33 g (10.0 mmol) を用いた他は、実施例1-1) と同様に反応させて標記の化合物 2.86 g を黒色油状物として得た。(収率99%)

Rf値: 0.48 (クロロホルム: メタノール=9:1)。

マススペクトル (CI, m/z): 289 (M^++1)。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (CDCl_3 , δ ppm): 2.82(s, 6H), 7.00-7.17(m, 4H), 7.25-7.32(m, 1H), 7.41(s, 1H), 8.48-8.51(m, 2H)。

【0153】

6-2) 3-(3,4-ジフルオロフェニル)-4-(ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール

3-ジメチルアミノ-1-(4-フルオロフェニル)-2-(ピリジン-4-イル)-2-プロペン-1-オンの代わりに、実施例6-1) で得られた3-ジメチルアミノ-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-(ピリジン-4-イル)-2-プロペン-1-オン 2.54 g (8.81 mmol) を用いた他は、実施例1-2) と同様に反応させて標記の化合物 2.05 g を白色粉末として得た。(収率90%)

Rf値: 0.48 (クロロホルム: メタノール=9:1)。

マススペクトル (CI, m/z): 258 (M^++1)。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (DMSO-d_6 , δ ppm): 7.19-7.27(m, 3H), 7.43-7.53(m, 2H), 8.16(s, 1H), 8.45(dd, $J_1=4.6\text{Hz}$, $J_2=1.7\text{Hz}$, 2H), 13.39(brs, 1H)。

【0154】

6-3) 3-(3,4-ジフルオロフェニル)-4-(ピリジン-4-イル)-1-([1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-6-イル)-1H-ピラゾール

3-(4-フルオロフェニル)-4-(ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾールの代わりに、実施例6-2)で得られた3-(3,4-ジフルオロフェニル)-4-(ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール566mg(2.20mmo1)を用いた他は、実施例5と同様に反応させて標記の化合物553mgを白色粉末として得た。(収率67%)

Rf値:0.43(クロロホルム:酢酸エチル:メタノール=5:4:1)。

マススペクトル(CI, m/z):376(M⁺+1)。

¹H-NMRスペクトル(DMSO-d₆, δ ppm):7.31-7.34(m, 1H), 7.39-7.41(m, 2H), 7.51-7.69(m, 2H), 8.15(d, J=10.0Hz, 1H), 8.58-8.64(m, 3H), 9.12(s, 1H), 9.70(d, J=0.7Hz, 1H)。

【0155】

実施例7

3-(3-フルオロフェニル)-4-(ピリジン-4-イル)-1-([1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-6-イル)-1H-ピラゾール(例示化合物番号2-177)

7-1) 3-ジメチルアミノ-1-(3-フルオロフェニル)-2-(ピリジン-4-イル)-2-プロペン-1-オン

1-(4-フルオロフェニル)-2-(ピリジン-4-イル)エタン-1-オンの代わりに、1-(3-フルオロフェニル)-2-(ピリジン-4-イル)エタン-1-オン(WO0110865号公報参照)15.0g(69.7mmo1)を用いた他は、実施例1-1)と同様に反応させて標記の化合物18.5gを白色粉末として得た。(収率98%)

Rf値:0.45(クロロホルム:メタノール=9:1)。

マススペクトル(CI, m/z):271(M⁺+1)

¹H-NMRスペクトル(CDCl₃, δ ppm):2.80(s, 6H), 7.02-7.33(m, 6H), 7.37(s, 1H), 8.48-8.54(m, 2H)。

【0156】

7-2) 3-(3-フルオロフェニル)-4-(ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール

3-ジメチルアミノ-1-(4-フルオロフェニル)-2-(ピリジン-4-イル)-2-プロペン-1-オンの代わりに、実施例7-1)で得られた3-ジメチルアミノ-1-(3-フルオロフェニル)-2-(ピリジン-4-イル)-2-プロペン-1-オン18.3g(67.7mmol)を用いた他は、実施例1-2)と同様に反応させて標記の化合物11.3gを白色粉末として得た。(収率70%)

Rf値:0.40(クロロホルム:メタノール=9:1)。

マススペクトル(CI, m/z):240(M⁺+1)。

¹H-NMRスペクトル(DMSO-d₆, δ ppm):7.20-7.27(m, 5H), 7.43-7.50(m, 1H), 8.14(s, 1H), 8.45-8.53(m, 2H), 13.39(brs, 1H)。

【0157】

7-3) 3-(3-フルオロフェニル)-4-(ピリジン-4-イル)-1-([1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-6-イル)-1H-ピラゾール

3-(4-フルオロフェニル)-4-(ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾールの代わりに、実施例7-2)で得られた3-(3-フルオロフェニル)-4-(ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール4.00g(16.7mmol)を用いた他は、実施例5と同様に反応させて標記の化合物5.35gを白色粉末として得た。(収率90%)

Rf値:0.31(クロロホルム:酢酸エチル:メタノール=5:4:1)。

マススペクトル(CI, m/z):358(M⁺+1)。

¹H-NMRスペクトル(DMSO-d₆, δ ppm):7.30-7.40(m, 5H), 7.48-7.56(m, 1H), 8.15(d, J=10.0Hz, 1H), 8.57-8.63(m, 3H), 9.11(s, 1H), 9.70(d, J=0.7Hz, 1H)。

【0158】

実施例8

4-(2-アミノピリジン-4-イル)-3-(4-フルオロフェニル)-1-([1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-6-イル)-1H-ピラゾール(例示化合物番号2-94)

8-1) 4-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノピリジン-4-イル)-3-

(4-フルオロフェニル)-1-([1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-b] ピリダジン-6-イル)-1H-ピラゾール

3-(4-フルオロフェニル)-4-(ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾールの代わりに、実施例 2-2) で得られた 4-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノピリジン-4-イル)-3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール 1.30 g (3.67 mmol) を用い、水素化ナトリウム (鉱物油 60% 分散物) 352 mg (8.81 mmol) を用いた他は、実施例 5 と同様に反応させて標記の化合物 1.65 g をベージュ色粉末として得た。(収率 95%)

Rf 値: 0.48 (クロロホルム: 酢酸エチル: メタノール = 15:4:1)。

マススペクトル (CI, m/z): 473 (M^{++1})。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.44 (s, 9H), 6.96-6.98 (m, 1H), 7.27-7.34 (m, 2H), 7.55-7.61 (m, 2H), 7.85 (d, $J=0.7\text{Hz}$, 1H), 8.13 (d, $J=10.0\text{Hz}$, 1H), 8.21-8.23 (m, 1H), 8.62 (dd, $J_1=10.0\text{Hz}$, $J_2=0.7\text{Hz}$, 1H), 9.00 (s, 1H), 9.71 (d, $J=0.7\text{Hz}$, 1H), 9.81 (s, 1H)。

【0159】

8-2) 4-(2-アミノピリジン-4-イル)-3-(4-フルオロフェニル)-1-([1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-b] ピリダジン-6-イル)-1H-ピラゾール

実施例 8-1) で得られた 4-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノピリジン-4-イル)-3-(4-フルオロフェニル)-1-([1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-b] ピリダジン-6-イル)-1H-ピラゾール 200 mg (0.42 mmol) の 4N 塩酸/ジオキサン溶液 (市販品) 3.0 ml を、90℃で 2 時間加熱攪拌した。

反応終了後、反応溶液を水 100 ml に注加し、1N 水酸化ナトリウム水溶液で中和し、生成した沈殿物を濾取した。得られた粗結晶をメタノール 5 ml で洗浄することにより、標記の化合物 130 mg を淡ベージュ色粉末として得た。(収率 83%)

Rf 値: 0.41 (クロロホルム: メタノール = 9:1)。

マススペクトル (CI, m/z): 373 (M^{++1})。

^1H -NMR スペクトル (DMSO- d_6 , δ ppm) : 5.96 (brs, 2H), 6.42 (s, 1H), 6.46 (dd, $J_1=5.1\text{Hz}$, $J_2=1.5\text{Hz}$, 1H), 7.27-7.35 (m, 2H), 7.58-7.64 (m, 2H), 7.91 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 8.12 (d, $J=10.0\text{Hz}$, 1H), 8.59 (dd, $J_1=10.0\text{Hz}$, $J_2=0.6\text{Hz}$, 1H), 8.85 (s, 1H), 9.68 (d, $J=0.6\text{Hz}$, 1H)。

【0160】

実施例 9

4-(2-アセチルアミノピリジン-4-イル)-3-(4-フルオロフェニル)-1-([1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-b] ピリダジン-6-イル)-1H-ピラゾール (例示化合物番号 2-105)

実施例 8-2) で得られた 4-(2-アミノピリジン-4-イル)-3-(4-フルオロフェニル)-1-([1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-b] ピリダジン-6-イル)-1H-ピラゾール 60.0 mg (0.16 mmol) のピリジン 3 ml 溶液に、アセチルクロライド 62.8 mg (0.80 mmol) を添加し、50℃で4時間加熱撹拌した。

反応終了後、反応溶液を減圧濃縮して、得られた粗結晶を混合溶媒 (ジイソプロピルエーテル:メタノール=9:1 (V/V)) 2 ml で洗浄することにより、標記の化合物 59.0 mg を淡ベージュ色粉末として得た。(収率 89%)

R_f 値: 0.23 (クロロホルム:酢酸エチル:メタノール=15:4:1)。

マスマスペクトル (CI, m/z): 415 (M^++1)。

^1H -NMR スペクトル (DMSO- d_6 , δ ppm) : 2.07 (s, 3H), 7.04-7.06 (m, 1H), 7.27-7.33 (m, 2H), 7.55-7.61 (m, 2H), 8.11-8.14 (m, 2H), 8.29 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 8.60 (d, $J=10.0\text{Hz}$, 1H), 8.98 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 10.53 (s, 1H)。

【0161】

実施例 10

4-(2-ベンゾイルアミノピリジン-4-イル)-3-(4-フルオロフェニル)-1-([1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-b] ピリダジン-6-イル)-1H-ピラゾール (例示化合物番号 2-117)

アセチルクロライドの代わりにベンゾイルクロライド 170 mg (1.21 mmol) を用いた他は、実施例 9 と同様に反応させて標記の化合物 65.1 mg

を白色粉末として得た。(収率 51%)

R_f 値: 0.41 (クロロホルム: メタノール = 9:1)。

マススペクトル (C I, m/z): 477 (M⁺ + 1)。

¹H-NMR スペクトル (DMSO-d₆, δ ppm): 7.12(dd, J₁=5.2Hz, J₂=1.5Hz, 1H), 7.29-7.36(m, 2H), 7.49-7.66(m, 5H), 8.09(d, J=7.1Hz, 2H), 8.14(d, J=10.0Hz, 1H), 8.30(s, 1H), 8.38(d, J=4.6Hz, 1H), 8.61(d, J=9.3Hz, 1H), 9.04(s, 1H), 9.71(s, 1H), 10.84(s, 1H)。

【0162】

実施例 11

3-(4-フルオロフェニル)-4-(2-メトキシカルボニルアミノピリジン-4-イル)-1-([1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-6-イル)-1H-ピラゾール (例示化合物番号 2-108)

アセチルクロライドの代わりにクロロギ酸メチル 0.87 ml (11.3 mmol) を用いた他は、実施例 9 と同様に反応させて標記の化合物 283 mg を淡ベージュ色粉末として得た。(収率 58%)

R_f 値: 0.66 (クロロホルム: メタノール = 9:1)。

マススペクトル (C I, m/z): 431 (M⁺ + 1)。

¹H-NMR スペクトル (DMSO-d₆, δ ppm): 3.64(s, 3H), 7.01(dd, J₁=5.1Hz, J₂=1.5Hz, 1H), 7.27-7.35(m, 2H), 7.56-7.63(m, 2H), 7.87-7.88(m, 1H), 8.13(d, J=9.9Hz, 1H), 8.25(dd, J₁=5.1Hz, J₂=0.7Hz, 1H), 8.60(dd, J₁=9.9Hz, J₂=0.8Hz, 1H), 8.98(s, 1H), 9.70(d, J=0.8Hz, 1H), 10.24(s, 1H)。

【0163】

実施例 12

3-(4-フルオロフェニル)-4-(2-メチルスルホニルアミノピリジン-4-イル)-1-([1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-6-イル)-1H-ピラゾール (例示化合物番号 2-111)

アセチルクロライドの代わりにメタンスルホニルクロライド 0.37 ml (4.84 mmol) を用いた他は、実施例 9 と同様に反応させて標記の化合物 50.7 mg を淡ベージュ色粉末として得た。(収率 14%)

R f 値: 0.37 (クロロホルム: メタノール = 9 : 1)。

マススペクトル (C I, m/z) : 451 ($M^+ + 1$)。

^1H -NMR スペクトル (DMSO- d_6 , δ ppm) : 3.22 (s, 3H), 6.95 (s, 1H), 7.01 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J_1=8.9$ Hz, $J_2=8.9$ Hz, 2H), 7.59 (dd, $J_1=8.9$ Hz, $J_2=5.4$ Hz, 2H), 8.12 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 8.59 (d, $J=0.7$ Hz, 1H), 9.05 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 10.94 (s, 1H)。

【0164】

実施例 13

3 - (4-フルオロフェニル) - 4 - (2-メチルアミノピリジン-4-イル)
- 1 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-6-イル) - 1
H-ピラゾール (例示化合物番号 2-95)

13-1) 4 - {2 - [(t-ブトキシカルボニル) メチルアミノ] ピリジン-
4-イル} - 3 - (4-フルオロフェニル) - 1 - ([1, 2, 4] トリアゾロ
[4, 3-b] ピリダジン-6-イル) - 1 H-ピラゾール

4 - (2-t-ブトキシカルボニルアミノピリジン-4-イル) - 1 - (6-クロロピリダジン-3-イル) - 3 - (4-フルオロフェニル) - 1 H-ピラゾールの代わりに、実施例 8-1) で得られた 4 - (2-t-ブトキシカルボニルアミノピリジン-4-イル) - 3 - (4-フルオロフェニル) - 1 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-6-イル) - 1 H-ピラゾール 6.00 g (12.7 mmol) を用いた他は、実施例 3-1) と同様に反応させて標記の化合物 4.33 g を茶色粉末として得た。(収率 70%)

R f 値: 0.55 (クロロホルム: メタノール = 9 : 1)。

マススペクトル (C I, m/z) : 487 ($M^+ + 1$)。

^1H -NMR スペクトル (DMSO- d_6 , δ ppm) : 1.41 (s, 9H), 3.30 (s, 3H), 7.13-7.15 (m, 1H), 7.29-7.35 (m, 2H), 7.57-7.61 (m, 2H), 7.70 (d, $J=0.7$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 8.36 (d, $J=0.7$ Hz, 1H), 8.60 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 9.06 (s, 1H), 9.70 (s, 1H)。

【0165】

13-2) 3 - (4-フルオロフェニル) - 4 - (2-メチルアミノピリジン-
4-イル) - 1 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-6-

イル) - 1H-ピラゾール

4-(2-*t*-ブトキシカルボニルアミノピリジン-4-イル)-3-(4-フルオロフェニル)-1-([1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-*b*] ピリダジン-6-イル)-1H-ピラゾールの代わりに、実施例13-1)で得られた4-{2-[(*t*-ブトキシカルボニル)メチルアミノ]ピリジン-4-イル}-3-(4-フルオロフェニル)-1-([1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-*b*] ピリダジン-6-イル)-1H-ピラゾール4.00g(8.22mmol)を用いた他は、実施例8-2)と同様に反応させて標記の化合物1.52gを淡ベージュ色粉末として得た。(収率48%)

R_f値:0.43(クロロホルム:メタノール=9:1)。

マスペクトル(CI, *m/z*):387(M⁺+1)。

¹H-NMRスペクトル(DMSO-*d*₆, δ ppm):2.73(d, J=4.9Hz, 3H), 6.40(s, 1H), 6.44-6.50(m, 2H), 7.27-7.34(m, 2H), 7.57-7.63(m, 2H), 7.97(dd, J₁=5.1Hz, J₂=0.5Hz, 1H), 8.12(d, J=10.0Hz, 1H), 8.59(dd, J₁=10.0Hz, J₂=0.7Hz, 1H), 8.89(s, 1H), 9.67(d, J=0.7Hz, 1H)。

【0166】

実施例14

4-(2-エチルアミノピリジン-4-イル)-3-(4-フルオロフェニル)-1-([1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-*b*] ピリダジン-6-イル)-1H-ピラゾール (例示化合物番号2-97)

14-1) 4-{2-[(*t*-ブトキシカルボニル)エチルアミノ]ピリジン-4-イル}-3-(4-フルオロフェニル)-1-([1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-*b*] ピリダジン-6-イル)-1H-ピラゾール

4-(2-*t*-ブトキシカルボニルアミノピリジン-4-イル)-1-(6-クロロピリダジン-3-イル)-3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾールの代わりに、実施例8-1)で得られた4-(2-*t*-ブトキシカルボニルアミノピリジン-4-イル)-3-(4-フルオロフェニル)-1-([1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-*b*] ピリダジン-6-イル)-1H-ピラゾール747mg(1.58mmol)を用い、ヨウ化メチルの代わりにヨウ化エチル0

． 38 ml (4.74 mmol) を用いた他は、実施例 3-1) と同様に反応させて標記の化合物 668 mg を淡ベージュ色粉末として得た。(収率 84%)

Rf 値: 0.49 (酢酸エチル)。

マススペクトル (CI, m/z): 501 ($M^+ + 1$)。

^1H -NMR スペクトル (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.15 (t, $J=6.9\text{Hz}$, 3H), 1.40 (s, 9H), 3.86 (q, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 7.16 (dd, $J_1=5.1\text{Hz}$, $J_2=1.5\text{Hz}$, 1H), 7.28-7.34 (m, 2H), 7.55-7.61 (m, 3H), 8.12 (d, $J=10.0\text{Hz}$, 1H), 8.37 (dd, $J_1=5.1\text{Hz}$, $J_2=0.7\text{Hz}$, 1H), 8.60 (dd, $J_1=10.0\text{Hz}$, $J_2=0.7\text{Hz}$, 1H), 9.08 (s, 1H), 9.70 (d, $J=1.0\text{Hz}$, 1H)。

【0167】

14-2) 4-(2-エチルアミノピリジン-4-イル)-3-(4-フルオロフェニル)-1-([1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-6-イル)-1H-ピラゾール

4-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノピリジン-4-イル)-3-(4-フルオロフェニル)-1-([1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-6-イル)-1H-ピラゾールの代わりに、実施例 14-1) で得られた 4-{2-[(tert-ブトキシカルボニル)エチルアミノ]ピリジン-4-イル}-3-(4-フルオロフェニル)-1-([1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-6-イル)-1H-ピラゾール 659 mg (1.32 mmol) を用いた他は、実施例 8-2) と同様に反応させて標記の化合物 413 mg をベージュ色粉末として得た。(収率 78%)

Rf 値: 0.45 (クロロホルム: メタノール = 9:1)。

マススペクトル (CI, m/z): 401 ($M^+ + 1$)。

^1H -NMR スペクトル (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.10 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H), 3.20 (dq, $J_1=7.1\text{Hz}$, $J_2=5.5\text{Hz}$, 2H), 6.39 (s, 1H), 6.44 (dd, $J_1=5.1\text{Hz}$, $J_2=1.5\text{Hz}$, 1H), 6.50 (t, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 7.27-7.35 (m, 2H), 7.57-7.64 (m, 2H), 7.96 (dd, $J_1=5.6\text{Hz}$, $J_2=0.5\text{Hz}$, 1H), 8.11 (d, $J=9.9\text{Hz}$, 1H), 8.59 (dd, $J_1=9.9\text{Hz}$, $J_2=0.7\text{Hz}$, 1H), 8.87 (s, 1H), 9.68 (d, $J=0.7\text{Hz}$, 1H)。

【0168】

実施例 15

3-(4-フルオロフェニル)-4-(2-イソプロピルアミノピリジン-4-イル)-1-([1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-6-イル)-1H-ピラゾール (例示化合物番号 2-100)

4-(2-*t*-ブトキシカルボニルアミノピリジン-4-イル)-1-(6-クロロピリダジン-3-イル)-3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾールの代わりに、実施例 8-1) で得られた 4-(2-*t*-ブトキシカルボニルアミノピリジン-4-イル)-3-(4-フルオロフェニル)-1-([1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-6-イル)-1H-ピラゾール 800 mg (1.69 mmol) を用い、ヨウ化メチルの代わりにヨウ化イソプロピル 1.72 ml (16.9 mmol) を用いた他は、実施例 3-1) と同様に反応させて 4-{2-[(*t*-ブトキシカルボニル) イソプロピルアミノ] ピリジン-4-イル}-3-(4-フルオロフェニル)-1-([1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-6-イル)-1H-ピラゾールの粗結晶 362 mg を得た。

得られた粗結晶は、精製することなく 4 N 塩酸/ジオキサン溶液 (市販品) 3.5 ml 中、90℃で1時間加熱攪拌に付した。

反応終了後、反応液を水 100 ml に注加し、混合溶媒 (クロロホルム: メタノール = 9:1 (V/V)) 100 ml で抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; クロロホルム: メタノール = 30:1 (V/V)) に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮した。得られた粗結晶をジイソプロピルエーテル 20 ml で洗浄することにより、標記の化合物 20.0 mg を淡黄色粉末として得た。(収率 7%)

R_f 値: 0.48 (クロロホルム: メタノール = 19:1)。

マススペクトル (CI, m/z): 415 (M⁺ + 1)。

¹H-NMR スペクトル (DMSO-d₆, δ ppm): 1.11(d, J=6.6Hz, 6H), 3.75-3.99(m, 1H), 6.30-6.49(m, 3H), 7.32(dd, J₁=8.9Hz, J₂=8.9Hz, 2H), 7.61(dd, J₁=8.9Hz, J₂=5.6Hz, 2H), 7.95(d, J=5.1Hz, 1H), 8.12(d, J=10.0Hz, 1H), 8.59(d, J=10.0Hz, 1H), 8.87(s, 1H), 9.68(s, 1H)。

【0169】

実施例 16

3-(4-フルオロフェニル)-1-([1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b]
ピリダジン-6-イル)-4-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル) ア
ミノピリジン-4-イル]-1H-ピラゾール (例示化合物番号 2-101)
16-1) 4-{2-[(t-ブトキシカルボニル) (2, 2, 2-トリフルオ
ロエチル) アミノ] ピリジン-4-イル} -3-(4-フルオロフェニル)-1
-([1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-6-イル)-1H-
ピラゾール

4-(2-t-ブトキシカルボニルアミノピリジン-4-イル)-1-(6-クロロピリダジン-3-イル)-3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾールの代わりに、実施例 8-1) で得られた 4-(2-t-ブトキシカルボニルアミノピリジン-4-イル)-3-(4-フルオロフェニル)-1-([1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-6-イル)-1H-ピラゾール 300mg (0.64mmol) を用い、ヨウ化メチルの代わりに 2, 2, 2-トリフルオロエチルトリフラート 0.27ml (1.91mmol) を用いた他は、実施例 3-1) と同様に反応させて標記の化合物 290mg を淡ベージュ色粉末として得た。(収率 82%)

Rf 値: 0.46 (酢酸エチル)。

マススペクトル (CI, m/z): 455 (M⁺+1-Boc)。

¹H-NMR スペクトル (DMSO-d₆, δ ppm): 1.40(s, 9H), 4.78(q, J=9.1Hz, 2H), 7.28-7.32(m, 3H), 7.55-7.59(m, 3H), 8.13(d, J=9.8Hz, 1H), 8.40(d, J=5.9Hz, 1H), 8.60(dd, J₁=9.8Hz, J₂=1.0Hz, 1H), 9.15(s, 1H), 9.69(s, 1H)。

【0170】

16-2) 3-(4-フルオロフェニル)-1-([1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b]
ピリダジン-6-イル)-4-[2-(2, 2, 2-トリフルオロ
エチル) アミノピリジン-4-イル]-1H-ピラゾール

4-(2-t-ブトキシカルボニルアミノピリジン-4-イル)-3-(4-フルオロフェニル)-1-([1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジ

ン-6-イル)-1H-ピラゾールの代わりに、実施例16-1)で得られた4-
 {2-[(t-ブトキシカルボニル) (2, 2, 2-トリフルオロエチル) ア
 ミノ] ピリジン-4-イル} -3-(4-フルオロフェニル)-1-([1, 2
 , 4] トリアゾロ[4, 3-b] ピリダジン-6-イル)-1H-ピラゾール2
 80mg (0.51mmol)を用いた他は、実施例8-2)と同様に反応させ
 て標記の化合物120mgをベージュ色粉末として得た。(収率52%)

Rf値: 0.49 (クロロホルム: メタノール=9:1)。

マススペクトル (CI, m/z): 455 (M^++1)。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (DMSO- d_6 , δ ppm): 4.15(dq, $J_1=9.8\text{Hz}$, $J_2=6.8\text{Hz}$, 2H), 6.
 55-6.70(m, 2H), 7.16(t, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 7.25-7.40(m, 2H), 7.55-7.63(m, 2H), 8.02(d,
 $J=5.9\text{Hz}$, 1H), 8.12(d, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 8.59(d, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 8.93(s, 1H), 9.68(s, 1H)

。

【0171】

実施例17

3-(4-フルオロフェニル)-4-(2-フルオロピリジン-4-イル)-1
-([1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-b] ピリダジン-6-イル)-1H-
ピラゾール (例示化合物番号2-82)

17-1) 3-ジメチルアミノ-1-(4-フルオロフェニル)-2-(2-フ
ルオロピリジン-4-イル)-2-プロペン-1-オン

1-(4-フルオロフェニル)-2-(ピリジン-4-イル) エタン-1-オ
 ンの代わりに1-(4-フルオロフェニル)-2-(2-フルオロピリジン-4
 -イル) エタン-1-オン (WO0063204号公報参照) 3.80g (16
 .3mmol)を用いた他は、実施例1-1)と同様に反応させて標記の化合物
 4.46gを黄色油状物として得た。(収率95%)

Rf値: 0.55 (クロロホルム: 酢酸エチル: メタノール=15:4:1)。

マススペクトル (CI, m/z): 289 (M^++1)。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.83(s, 6H), 6.70(s, 1H), 6.94-7.05(
 m, 3H), 7.38(s, 1H), 7.42-7.48(m, 2H), 8.10(d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H)。

【0172】

17-2) 3-(4-フルオロフェニル)-4-(2-フルオロピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール

3-ジメチルアミノ-1-(4-フルオロフェニル)-2-(ピリジン-4-イル)-2-プロペン-1-オンの代わりに実施例17-1)で得られた3-ジメチルアミノ-1-(4-フルオロフェニル)-2-(2-フルオロピリジン-4-イル)-2-プロペン-1-オン4.17g(14.5mmol)を用いた他は、実施例1-2)と同様に反応させて標記の化合物3.28gを白色粉末として得た。(収率88%)

Rf値:0.67(クロロホルム:メタノール=9:1)。

マススペクトル(CI, m/z):258(M⁺+1)。

¹H-NMRスペクトル(CDCl₃, δ ppm):6.82-6.91(m, 1H), 7.04-7.12(m, 3H), 7.40-7.46(m, 2H), 7.85(s, 1H), 8.12(d, J=5.4Hz, 1H), 10.49(s, 1H)。

【0173】

17-3) 3-(4-フルオロフェニル)-4-(2-フルオロピリジン-4-イル)-1-([1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-6-イル)-1H-ピラゾール

3-(4-フルオロフェニル)-4-(ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾールの代わりに3-(4-フルオロフェニル)-4-(2-フルオロピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール50.0mg(0.19mmol)を用いた他は、実施例5と同様に反応させて標記の化合物43.2mgを白色粉末として得た。(収率59%)

Rf値:0.43(クロロホルム:酢酸エチル:メタノール=15:4:1)。

マススペクトル(CI, m/z):376(M⁺+1)。

¹H-NMRスペクトル(DMSO-d₆, δ ppm):7.42-7.34(m, 4H), 7.58-7.63(m, 2H), 8.12(d, J=10.0Hz, 1H), 8.22(d, J=5.4Hz, 1H), 8.62(d, J₁=10.0Hz, J₂=1.0Hz, 1H), 9.23(s, 1H), 9.69(d, J=1.0Hz, 1H)。

【0174】

実施例18

3-(4-フルオロフェニル)-4-[2-(1-フェネチルアミノ)ピリジン

ー4-イル]ー1-([1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-6-イル)ー1H-ピラゾール (例示化合物番号 2-116)

18-1) 3-(4-フルオロフェニル)ー4-[2-(1-フェネチルアミノ)ピリジン-4-イル]ー1H-ピラゾール

実施例 17-2) で得られた 3-(4-フルオロフェニル)ー4-(2-フルオロピリジン-4-イル)ー1H-ピラゾール 100 mg (0.43 mmol) に 1-フェネチルアミン 1.5 ml (1.41 g, 11.6 mmol) 及び濃塩酸 0.16 ml を加え、150℃で7時間加熱撹拌した。

反応終了後、反応溶液を飽和塩化アンモニウム水溶液 20 ml に注加し、酢酸エチル 30 ml で2回抽出した。有機層を水、次いで飽和塩化ナトリウム水溶液とで順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた粗結晶を混合溶媒 (ジエチルエーテル:ヘキサン=1:4 (V/V)) 10 ml で洗浄することにより、標記の化合物 85.3 mg を淡ベージュ色粉末として得た。(収率 61%)

Rf 値: 0.38 (クロロホルム:酢酸エチル:メタノール=15:4:1)。

マススペクトル (CI, m/z): 359 (M⁺+1)。

¹H-NMR スペクトル (DMSO-d₆, δ ppm): 1.48(d, J=6.8Hz, 3H), 4.66-4.76(m, 1H), 5.79(d, J=6.8Hz, 1H), 6.24(s, 1H), 6.41(dd, J₁=5.1Hz, J₂=1.5Hz, 1H), 7.00-7.06(m, 2H), 7.15-7.28(m, 5H), 7.41-7.46(m, 2H), 7.60(s, 1H), 7.89(d, J=5.4Hz, 1H), 12.89(brs, 1H)。

18-2) 3-(4-フルオロフェニル)ー4-[2-(1-フェネチルアミノ)ピリジン-4-イル]ー1-([1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-6-イル)ー1H-ピラゾール

3-(4-フルオロフェニル)ー4-(ピリジン-4-イル)ー1H-ピラゾールの代わりに、実施例 18-1) で得られた 3-(4-フルオロフェニル)ー4-[2-(1-フェネチルアミノ)ピリジン-4-イル]ー1H-ピラゾール 80.0 mg (0.22 mmol) を用いた他は、実施例 5 と同様に反応させて標記の化合物 58.0 mg を微黄白色粉末として得た。(収率 55%)

Rf 値: 0.39 (クロロホルム:メタノール=9:1)。

マススペクトル (C I, m/z) : 477 ($M^+ + 1$)。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (DMSO- d_6 , δ ppm) : 1.40 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 4.90-4.98 (m, 1H), 6.44-6.46 (m, 2H), 7.04 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.14-7.20 (m, 1H), 7.25-7.33 (m, 6H), 7.54-7.60 (m, 2H), 7.91 (d, $J=5.9\text{Hz}$, 1H), 8.10 (d, $J=10.0\text{Hz}$, 1H), 8.58 (dd, $J_1=10.0\text{Hz}$, $J_2=0.7\text{Hz}$, 1H), 8.83 (s, 1H), 9.68 (d, $J=0.7\text{Hz}$, 1H)。

【0175】

実施例 19

3-(4-フルオロフェニル)-4-(2-メトキシピリジン-4-イル)-1-([1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-6-イル)-1H-ピラゾール (例示化合物番号 2-86)

19-1) 3-(4-フルオロフェニル)-4-(2-メトキシピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール

実施例 17-2) で得られた 3-(4-フルオロフェニル)-4-(2-フルオロピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール 300 mg (1.16 mmol) のメタノール 15 ml 溶液に、ナトリウムメトキシド粉末 300 mg (5.55 mmol) を加え、160℃の封管中で4時間加熱撹拌した。

反応終了後、2N塩酸で中和し、クロロホルム 100 ml で抽出した。有機層を水、次いで飽和塩化ナトリウム水溶液とで順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; クロロホルム: 酢酸エチル: メタノール = 15:4:1 (V/V)) に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮した。得られた粗結晶を混合溶媒 (ヘキサン: ジイソプロピルエーテル = 10:1 (V/V)) 22 ml で洗浄することにより、標記の化合物 226 mg を白色粉末として得た。(収率 72%)

Rf 値: 0.26 (クロロホルム: 酢酸エチル: メタノール = 15:4:1)。

マススペクトル (C I, m/z) : 270 ($M^+ + 1$)。

(DMSO- d_6 , δ ppm) : 3.81 (s, 3H), 6.65 (dd, $J_1=1.5\text{Hz}$, $J_2=0.7\text{Hz}$, 1H), 6.83 (dd, $J_1=5.4\text{Hz}$, $J_2=1.5\text{Hz}$, 1H), 7.27 (t, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 7.42-7.48 (m, 2H), 8.04 (dd, $J_1=5.4\text{Hz}$, $J_2=0.7\text{Hz}$, 1H), 8.10 (brs, 1H), 13.32 (brs, 1H)。

【0176】

19-2) 3-(4-フルオロフェニル)-4-(2-メトキシピリジン-4-イル)-1-([1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-b] ピリダジン-6-イル)-1H-ピラゾール

3-(4-フルオロフェニル)-4-(ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾールの代わりに、実施例19-1) で得られた3-(4-フルオロフェニル)-4-(2-メトキシピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール120mg (0.45mmol) を用いた他は、実施例5と同様に反応させて標記の化合物90.0mgを微灰色粉末として得た。(収率52%)

Rf値: 0.31 (クロロホルム: 酢酸エチル: メタノール = 15: 4: 1)。

マススペクトル (CI, m/z): 388 (M⁺+1)。

¹H-NMRスペクトル (CDCl₃, δ ppm): 3.85(s, 3H), 6.80(s, 1H), 6.96(dd, J₁=5.4Hz, J₂=1.5Hz, 1H), 7.29-7.37(m, 2H), 7.55-7.61(m, 2H), 8.14-8.16(m, 2H), 8.60(d, J=10.0Hz, 1H), 9.09(s, 1H), 9.68(s, 1H)。

【0177】

試験例1 P38MAPキナーゼに対する酵素阻害試験

(1) 活性型P38MAPキナーゼの調製

本試験で使用したP38MAPキナーゼ (Strategene; Catalog#206145) は不活性型であるため、SKK/MKK6 (Upstate biotechnology; Catalog#14-225) を用いて活性化処理を行った。P38MAPキナーゼ40μg (1μg/ml) 及びSKK/MKK6 5units (10units/25μg) を含む100μL反応液 (25mM Tris-HCl pH7.5, 5mM β-glycerolphosphate, 2mM DTT, 0.1mM Na₃VO₃, 10mM MgCl₂, 1mM ATP) を調製し、30℃, 3時間保温した。この酵素液をStock Buffer (50mM Tris-HCl pH7.5, 0.1mM EGTA, 0.2mM Orthovanadate, 0.1% 2-ME, 10% glycerol, 0.03% Brij-35, 0.5μM Microcystin) にて5~10倍に希釈し、凍結保存 (-80℃) した。

【0178】

(2) P38MAPキナーゼ阻害活性の測定

上記で調製した活性型P38MAPキナーゼおよび基質(最終濃度250mM EGFR; KRELVEPLTPAGEAPNQALLR)を含む34 μ L反応液(25mM HEPES pH7.5, 10mM Magnesium acetate)に、DMSOにて溶解した被験化合物を1 μ L添加した後、4℃で30分間プレインキュベーションした。ATP溶液(400 μ M ATP, 1 μ Ci/ μ L [γ -³²P] ATP)を5 μ L添加することにより反応を開始し、30℃で30分間反応させた後、250mM H₃PO₄を5 μ L添加することで反応を停止した。反応溶液25 μ LをWhatman P81 chromatography paperにのせ、約2分間、乾燥させた後、75mM H₃PO₄で洗浄した。95%エタノールで水分を除いた後、液体シンチレーションカクテル(ナカライテスク)の入ったバイアルに移し、放射活性を測定した。酵素による基質のリン酸化(³²P)を50%阻害するのに必要な被験化合物の濃度(IC₅₀値)をXL-fit(the IDBS suite)にて算出した。試験結果を表3に示す。

【0179】

【表3】

被験化合物	P38MAPキナーゼ阻害 IC ₅₀ 値 (nM)
実施例 1	8.9
実施例 2	2.5
実施例 4	2.5
実施例 5	25
実施例 8	7.4
実施例 9	5.4
実施例 11	6.1
実施例 13	29
実施例 16	2.0

【0180】

本試験において、本発明の化合物は優れたP38MAPキナーゼ阻害作用を示した。

【0181】

【試験例2】 ラットアジュバント関節炎モデル薬効評価試験

ラットの後肢にアジュバントを接種し、関節炎モデルを作製した。Lewisラット雌7週齢（日本チャールス・リバー）の右後肢足蹠部に、イソフルラン（大日本製薬株式会社）吸入麻酔下にて、アジュバント液（*Mycobacterium butyricum*; Difco, 流動パラフィンにて調製）500 μ g / 50 μ l / footを投与した。アジュバント投与後、著しい関節炎（

浮腫)が惹起されたラットの、アジュバントを投与していない左後肢足(アジュバント非投与足)の浮腫について、ラット後肢足蹠浮腫容積測定装置(室町機械、TK-101CMP)を用いて、投与開始後7日、14日、21日及び28日目に測定した。被験化合物は、0.5%カルボキシルセルロースまたは注射用蒸留水にて調製し、1日1回、28日間経口投与した。アジュバント投与後28日目に、血液、脾臓、胸腺、後肢足を摘出し、血球、生化学パラメーター、臓器重量を測定した。左後肢(アジュバント非投与足)については、軟X線(Fujifilm;m-FX-1000)による骨破壊および、組織標本による関節破壊をスコア化し評価を行なった。試験結果を表4に示す。

【0182】

【表4】

被験化合物	ラット 関節炎モデル浮腫抑制率(%)	
	3mg/Kg	
実施例 2	83	
実施例 8	79	
実施例 13	79	

【0183】

本試験において、本発明の化合物は優れた浮腫抑制作用を示した。

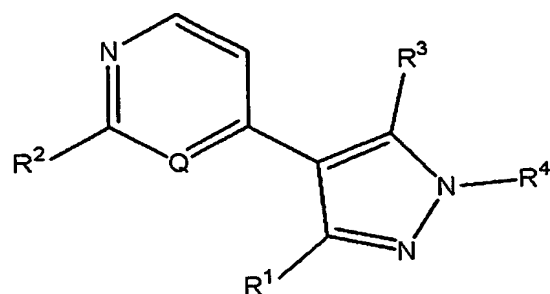
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 本発明は、優れたサイトカイン産生抑制作用等を有し、抗炎症剤として有用であるピラゾール誘導体又はその薬理上許容される塩を提供することを目的とする。

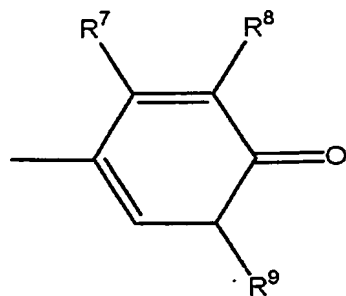
【解決手段】 一般式 (I)

【化1】



[式中、R¹ : ハロゲン原子等で置換されていてもよいフェニル基、R² : 水素原子等、R³ : 水素原子等、Q : 窒素原子等、R⁴ : 一般式 (I I)]

【化2】



(式中、R⁷ : 水素原子等、R⁸ : C₁-C₆ アルキル基等、R⁹ : 水素原子等)

）］を有するピロール誘導体又はその薬理上許容される塩

【選択図】

なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願2002-279385
受付番号	50201433144
書類名	特許願
担当官	宇留間 久雄 7277
作成日	平成14年10月24日

<認定情報・付加情報>

【提出日】	平成14年 9月25日
【特許出願人】	申請人
【識別番号】	000000206
【住所又は居所】	山口県宇部市大字小串1978番地の96
【氏名又は名称】	宇部興産株式会社

次頁無

特願 2002-279385

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[000000206]

1. 変更年月日

2001年 1月 4日

[変更理由]

住所変更

住 所

山口県宇部市大字小串1978番地の96

氏 名

宇部興産株式会社